

Aus der Kinderklinik des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Brugsch

AKZIDENTELLE NIKOTINVERGIFTUNG IM KINDESALTER
UND BEI JUGENDLICHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Maria-Elisabeth Janetzke geb. Schönstädt

aus Warschau / Polen

1971

Aus der Kinderklinik des
Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Brugsch

AKZIDENTELLE NIKOTINVERGIFTUNG IM KINDESALTER UND
BEI JUGENDLICHEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria-Elisabeth Janetzke geb. Schönstädt
aus Warschau / Polen

Referent: Professor Dr. med. Herbert Brugsch
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Herken



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. Juli 1971

- I. Allgemeines
 - 1. Vorkommen des Nikotins
 - 2. Geschichtlicher Überblick
- II. Chemische Eigenschaften des Nikotins
- III. Resorption von Nikotin
- IV. 1. Wirkungsmechanismus des Nikotins
 - 2. Pharmakologische Wirkungen
 - a. Peripheres Nervensystem
 - b. Zentralnervensystem
 - c. Cardiovasculäres System
 - d. Gastrointestinaltrakt
 - e. Exokrine Drüsen
 - f. Metabolische Wirkungen
- V. Symptomatik der akuten Nikotinvergiftung
- VI. Tierversuche zum Wirkungsmechanismus und zur Symptomatik der akuten Nikotinvergiftung
- VII. Schicksal des Nikotins im Organismus
 - 1. Verteilung im Körper
 - 2. Ort des Nikotinabbaus
 - 3. Entgiftungszeit
 - 4. Art der Umwandlungsprodukte
- VIII. Nachweismethoden für Nikotin
 - 1. Gewinnungsmethoden aus Untersuchungsmaterial
 - 2. Qualitative Nachweismethoden
 - 3. Quantitative Bestimmungsmethoden
- IX. Nikotinnachweis in menschlichen Sekreten
- X. Toxikologie
 - 1. Vergiftungen durch verunreinigte Nahrungsmittel
 - 2. Vergiftungen durch nikotinhaltige Muttermilch
 - 3. Vergiftungen durch therapeutische Anwendung von Tabak
 - 4. Vergiftungen mit reinem Nikotin oder Tabak, z.T. gelöst in Alkohol
 - 5. Vergiftungen durch nikotinhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel
 - 6. Vergiftungen durch übermäßiges Rauchen oder Tabakauen
 - 7. Vergiftungen durch "Passivrauchen"
 - 8. Vergiftungen durch Tabakessen

- XI. Tabellarische Zusammenstellung von 159 Vergiftungs -
fällen durch Nikotin bei Kindern und Jugendlichen
- XII. Auswertung der Vergiftungsfälle
- XIII. Therapie der akuten Nikotinvergiftung bei Kindern
und Jugendlichen
- XIV. Differentialdiagnose der akuten Nikotinvergiftung
- XV. Autopsiebefunde nach akuter Nikotinvergiftung
- XVI. Allgemeines über Vergiftungen bei Kindern
- XVII. Zusammenfassung

LITERATUR

I. Allgemeines

1. Vorkommen des Nikotins

L-Nikotin ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum*, die zur Familie der Solanaceen gehört und im tropischen Sudamerika beheimatet ist. Es kommt in allen Teilen der Pflanze vor, besonders aber in den Blättern, die zwischen 0,6 und 9 % Nikotin enthalten (100). Die Wurzel, die als Bildungsstätte des Alkaloids angesehen wird, enthält 1,0 bis 1,48 % (161). Das Klima und die Bodenbeschaffenheit haben großen Einfluß auf den Nikotingehalt des Tabaks, in warmen Gegenden und bei hoher Sonneneinstrahlung ist er vermehrt (198). Es sind ca. 60 verschiedene Tabakspezies bekannt, davon hauptsächlich drei in Europa:

1. *Nicotiana tabacum*, virginischer Tabak, rotblühend,
2. *Nicotiana macrophylla*, Maryland-Tabak
3. *Nicotiana rustica*, türkischer Tabak, auch Bauern- oder Veilchentabak genannt, gelbblühend (330).

2. Geschichtlicher Überblick

Im ersten Jahrhundert n. Chr. kam das Rauchen bei den Mayas, wahrscheinlich im Gebiet von Tabasco in Mexiko auf und hatte die Bedeutung einer religiösen Kulthandlung (198). 1492 sahen Columbus und seine Begleiter bei ihrer Landung auf den Antillen zum ersten Mal Menschen, die aus einem Rohre rauchten. Diese Nachricht gelangte 1497 durch Romano Pane nach Europa und 1519 brachte Gonzalo Hernandez de Oviedo die ersten Tabakblätter mit (303).

Jean Nicot, der französische Gesandte in Portugal, züchtete 1559 Tabak und sandte ihn an den Pariser Hof. Ihm zu Ehren erhielt die Pflanze den Namen *Nicotiana*. In den folgenden Jahrhunderten kam es zu ihrer weiteren Verbreitung in Europa und Asien nicht nur als Genuß- und Zierpflanze, sondern vor allem auch als Heilmittel.

Gleichzeitig mit der enthusiastischen Aufnahme des Tabaks in Europa wurden kritische Stimmen laut und Rauchverbote, ja sogar päpstliche Bullen gegen das Rauchen erlassen (1575 - 1700) (198).

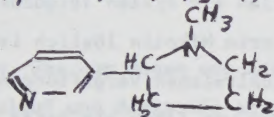
Vauquelin (321) entdeckte 1809 das wirksame Alkaloid des Tabaks, 1828 wurde es von Posselt und Reimann (273) in Heidelberg rein dargestellt und nach Jean Nicot "Nikotin" benannt. Barral (15) gelang die Reindarstellung etwas später, 1858 konnte Melsens (223) erstmalig die Bruttoformel mit $C_{10}H_{14}N_2$ angeben, und 1893 erfolgte die endgültige Klärung der Konstitution durch Pinner (198).

II. Chemische Eigenschaften des Nikotins

Das in der Natur vorkommende Alkaloid ist das L-Nikotin:

1 - Methyl -2- pyridyl -(3') - pyrrollidin oder

3-[N- Methyl - pyrrolidyl -(2')]- pyridin (169).



Es ist doppelt so giftig wie das D-Nikotin (80), dessen synthetische Darstellung erstmalig Pictet und Rotschy 1904 gelang (267).

Die Eigenschaften des L-Nikotins wurden erstmalig von Bourton und Henry näher beschrieben:

Reines Nikotin ist eine farblose, fast geruchlose, leicht bewegliche Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1,0097 bei 20° C, mit einem Molekulargewicht von 162 und einem Siedepunkt bei 238 - 240° C. Sie ist selbst bei (-)10° C noch flüssig und dreht das polarisierte Licht stark nach links (spezif. Drehung bei 20° $[\alpha]_D = 161,55$). Die Dissoziationskonstante liegt bei 7×10^{-7} .

Nikotin ist löslich in Wasser, Alkohol, Äther und in fettem Öl, z.B. Terpentinöl. Bei längerem Stehen an der Luft verändert sich die Farbe ins Gelbliche, dann ins Bräunliche, wobei der charakteristische Tabakgeruch entsteht. Bei Belichtung in wässriger Lösung unter Sauerstoff zersetzt sich das Nikotin in Nikotinsäure und Methylamin. Als Alkaloid besitzt Nikotin basische Eigenschaften, das heißt, es bildet mit Säuren Salze und fällt die Salze der meisten Schwermetalle.

Wichtig ist seine große Lipoidlöslichkeit und gewisse Flüchtigkeit. Die Salze sind unbegrenzt haltbar (198). Nach Macht und Craig (204) ist die reine Alkaloidbase toxischer als ihre Salze. Außerdem kann sie tödlich wirkende Verätzungen hervorrufen (309). Schließlich kann Nikotin auch mit Eiweiß Salze bilden, z.B. Nikotin-Caseinat (198).

III. Resorption von Nikotin

Nikotin ist ein ungemein gut und schnell resorbierbares Gift. Es wird sogar durch die unversehrte Haut aufgenommen, besonders an Stellen mit vielen Talgdrüsen, da diese Lipoide sezernieren, worin Nikotin löslich ist (198).

So erklären sich die zahlreichen Vergiftungen, die durch therapeutische Anwendung von Tabak als Seife, Pulver oder durch Auflegen von Tabakblättern entstanden, sowie Vergiftungen durch Hautresorption nikotinhaltiger Insektizide. Bei Wunden oder entzündlichen Veränderungen der Haut ist der Übertritt von Nikotin in die Blutbahn noch leichter möglich. Ebenso wirken resorptionsfördernd:

- a) feuchte Anwendungen (Tabaklösungen und -abkochungen),
- b) längere Einwirkungszeit, auch bei intaktem Gewebe (Haut und Schleimhaut),
- c) Abwehrminderung (z.B. bei Kranken oder Kindern) (198).

Berutti u. Mitarb. (23) prüften die Nikotinresorption verschiedener Körperregionen durch Experimente an Tieren einer Spezies. Sie stoppten die Zeit von der Applikation bis zum Todeseintritt:

Tod nach		bei Applikation in
Min.	Sek.	
1	20	Halsvene
1	50	Trachea
2		Mundhöhle
3	40	Mastdarm
3	55	Harnröhre
5		Augenwinkel
11		Unterhautzellgewebe

Nikotin gelangt relativ schnell in die Blutbahn, da es wegen seiner Lipoidlöslichkeit leicht die Plasmahaut der Epithelien durchdringt (225).

Die Magenschleimhaut zeigt ebenfalls gute Resorption des

Nikotins, wobei zu bemerken ist, daß sie bei gleichzeitigem Alkoholgenuß größer ist (12). Gegenteilig wirkt eine reichhaltige Mahlzeit. Das erklärt zum Teil die Genesung eines Mannes, der 4 g (!) reines Nikotin einnahm (292).

Da das Nikotin, das vom Magen aus resorbiert wird, den Pfortaderkreislauf und damit die entgiftende Leber passieren muß, ist eine geringere Giftwirkung zu erwarten als z.B. nach Inhalation.

Ein Beweis für diese Entgiftungsfunktion der Leber wurde von Lautenbach (186) erbracht. Er injizierte Hunden einen Tropfen Nikotin in das arterielle Gefäßsystem, der Tod erfolgte nach ca. einer Minute. Weitere Hunde erhielten einen Tropfen Nikotin in die Mesenterialvene, so daß das nikotinhaltige Blut zunächst die Leber passieren mußte, sie erholten sich nach 15 bis 60 Minuten. Allgemein kann man sagen, daß die basische Form des Alkaloids schneller absorbiert wird als die Salzform. Außerdem ist die Absorptionsrate von Nikotin zum Teil abhängig vom pH - Wert des Mediums. Bei höherem pH ist sie größer als bei niedrigem (354).

IV. 1. Wirkungsmechanismus des Nikotins

Nach Volle und Koelle (350,354) können Ganglienblocker in zwei große Gruppen unterteilt werden :

I. erst erregend auf das Ganglion durch eine Acetylcholin-ähnliche Depolarisation, dann blockierend auf Grund einer Dauerdepolarisation (Nikotin) oder einer Hyperpolarisation (Metacholin).

(Depolarisierende Blocker)

II. sogleich blockierend ohne vorhergehende Stimulation des Ganglions oder einer Änderung seiner Potentiale durch Konkurrenz mit Acetylcholin um die ganglionären Acetylcholin - Rezeptoren (Hexamethonium), analog der Wirkung von Curare an der neuromusculären Endplatte.

(Kompetitive Blocker)

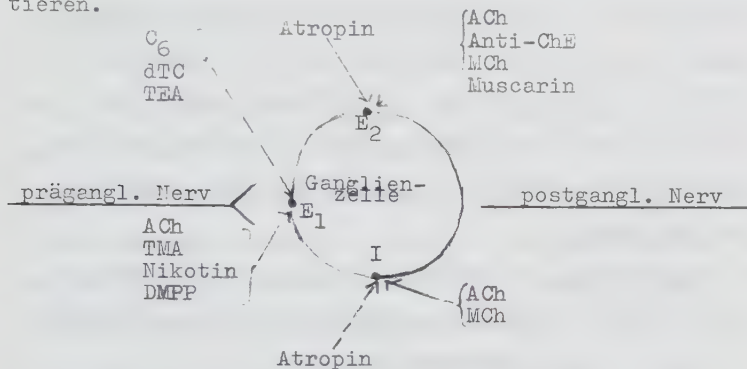
Auf der Basis ihrer pharmakologischen Antagonisten und der von den Ganglien abgeleiteten Potentiale können die "Stimulierenden Blocker" wiederum in zwei große Gruppen eingeteilt werden :

1. Nikotin und verwandte Substanzen (Tetramethylammonium (TMA), 1,1 - Dimethyl - 4 - phenylpiperazinium - jodid (DMPP)).

Der excitatorische Effekt auf die Ganglien wird durch Hexamethonium blockiert, die Ganglienblockade geht mit Depolarisation einher.

2. Dem Muscarin und Metacholin verwandte Substanzen und Cholinesterasehemmer. Die erregende Ganglienwirkung ist extrem empfindlich gegenüber Blockade durch Atropin, der Ganglienblock entsteht durch Hyperpolarisation.

Auf Grund zahlreicher Studien über den Wirkungsmechanismus der Blockersubstanzen entwickelte sich die Vorstellung multipler, pharmakologisch heterogener Acetylcholin - Rezeptoren, zumindest in sympathischen Ganglien von Säugtieren.



E = excitator. Acetylcholin - Rezeptor

E₁: unterhalb der Nervenendigungen gelegen

Aktivierung : Acetylcholin (ACh)
Tetramethylammonium (TEA)
Nikotin
Dimethylpiperazinium (DMPP)

Blockade : Hexamethonium (C₆)
d - Tubocurarin (dTC)
Tetraaethylammonium (TEA)

E₂:
Aktivierung : Acetylcholin (ACh)
Anticholinesterase - Substanzen (Anti-ChE)
Acetyl -β- methylcholin = Metacholin (MCh)
Muscarin

Blockade : Atropin

I = inhibitorischer Acetylcholin - Rezeptor

Aktivierung : Acetylcholin (ACh)
Metacholin (MCh)

Blockade : Atropin

(Nach Eccles u. Libet, 1961)

Der Rezeptor, der von Acetylcholin und Nikotin aktiviert und von Hexamethonium blockiert wird, stellt den Hauptweg für die Impulsübertragung dar. Die zwei Atropin empfindlichen Rezeptoren können die ganglionäre Übertragung verstärken, bzw. abschwächen. Alle Rezeptoren sind durch Acetylcholin erregbar. Die Vorstellung der verschiedenen ganglionären Acetylcholin - Rezeptoren berücksichtigt die Möglichkeit ganglionärer Stimulation durch cholinomimetische Substanzen, die nicht durch Hexamethonium blockiert wird.

Die Hauptwirkung von Nikotin besteht in einer vorübergehenden Stimulierung mit nachfolgender länger dauernder Lähmung aller autonomen Ganglien.

Langley und Dickinson (179) nutzten die Wirkung des Nikotins aus, um die Lage von Synapsen des Vegetativen Nervensystems festzustellen. Sie bepinselten Ganglien mit Nikotin und lähmten so die dort umgeschalteten Nervenfasern, während die ununterbrochen hindurchziehenden unbeeinflusst blieben.

Da auch chronisch denervierte Ganglien stimuliert werden, schloß man, daß das primäre Ziel der Nikotinwirkung die Ganglienzelle ist. So ist auch die Depolarisation auf die Ganglienzelle begrenzt und vermindert sich bei Verschiebung der Ableitungselektroden in Richtung auf den postganglionären Nerven hin (Guizaborg u. Guerrero, 1964). Wie das niedrige synaptische Potential, das von einem ankommenden Nervenimpuls produziert wird, bei Erreichen eines kritischen Wertes postganglionäre Aktionspotentiale bewirkt, so entsteht auch in der Stimulationsphase des Nikotins durch Aktivierung postsynaptischer Acetylcholin-

Rezeptoren eine fortgeleitete Erregung, wobei die Freisetzung von Acetylcholin an den praesynaptischen Nervenendigungen nach den Untersuchungen von Feldberg und Vertainen (1934) nicht, nach denen von Pelikan (1960) sehr wohl beeinflusst werden soll (354). Mit kleinen Nikotindosen erzielt man daher während praeganglionärer Stimulierung eine Erleichterung der Impulsübertragung, die sich im Amplitudenanstieg des Aktionspotentials manifestiert. Bei Applikation großer Nikotindosen wird nach einer kurzen Erregungsperiode, die mit Depolarisation einhergeht, die Erregungsübertragung blockiert, indem die Depolarisation bestehen bleibt.

Auf Grund der Ergebnisse von Bacq und Brown (1936), daß eine Nikotinblockade an der neuromuskulären Endplatte durch tetanische Stimulierung des motorischen Nerven gemildert werden und an Hand der eigenen Erfahrung an Ganglion cerv. sup. der Katze, daß ein ausgeprägter Nikotinblock einige Zeit nach der Nikotininjektion durch tetanische Reizung des praeganglionären Nerven in beträchtlichem Maße aufgehoben werden kann, schlossen Lundberg und Thesleff (351), daß die Nikotinblockade zwei Phasen besitzt. Die erste entsteht durch Ganglienzelldepolarisation und wird posttetanisch nicht aufgehoben, die zweite Phase wird aufgehoben und kann daher nicht durch Depolarisation bedingt sein. Bei simultanmessungen der Grenz- und der Übertragenen Aktionspotentiale fanden sie keine volle Korrelation zwischen Block und Gangliendepolarisation. Sogar nach Absinken der Grenzpotentiale zu normaler Höhe bestand der Block weiterhin, war aber durch tetanische Stimulierung ante onistisch beeinflusbar.

Paton und Perry (352) schlossen daraus, daß die zweite Phase des Nikotinblocks (ohne Depolarisation) vom kompetitiven Typ sei, ähnlich dem durch Hexamethonium bedingten. Neue Untersuchungen (354) zeigen jedoch an Hand merklicher Unterschiede im Verlauf des Aktionspotentials und der Nachpotentiale, daß die durch Hexamethonium bedingte Blockade ganz anders ist. Die zweite Phase des Nikotinblocks scheint, wie man auch durch Versuche mit Ouabain, einen metabolischen Inhibitor des Natrium- und Kaliumaustausches der Zellen, feststellen konnte, ähnlich dem Prozeß während des positiven Nachpotentials eines Nerven - Aktionspotentials zu sein; auch hier ist die Erregungsübertragung erschwert.

Unbachtet des Mechanismus kann die Übertragungsblockade den Wirkungen von Nikotin auf die postsynaptische Membran zugeschrieben werden (354).

2. Pharmakologische Wirkungen.

a) Peripheres Nervensystem

Wie an den Ganglien des Vegetativen Nervensystems wirkt Nikotin auf die neuromuskulären Verbindungen der Skelettmuskulatur erst stimulierend und dann hemmend, ähnlich wie Decamethonium und Succinylcholin. Diese Wirkung ist verantwortlich für den toxischen Effekt auf die Atmung, es kann so eine periphere Atemlähmung entstehen. Allerdings ist die neuromuskuläre Synapse von Säugetieren viel weniger empfindlich gegen Nikotin als die autonomen Ganglien.

Nikotin besitzt auch einen biphasischen Effekt auf das Nebennierenmark. Kleine Nikotindosen rufen eine Aus-

schüttung von Katecholaminen hervor, größere verhindern sie. Zusätzlich bewirkt Nikotin eine Freisetzung von Katecholaminen in einer Anzahl einzelner Organe. Der Angriffspunkt sind adrenerge Nervenendigungen, periphere Ganglienzellen und chromaffine Zellen. Obwohl in einigen Organen der Nachweis von Ganglienzellen und chromaffinen Geweben nicht möglich war, vermutet man, daß die Nikotinwirkung über adrenerge Nerven verläuft. Sie ist außer durch Hexamethonium auch durch Antisymphotonika, z. B. Reserpin, blockierbar, wie Burn und Mitarb. (348) durch Versuche an Katzen und Kaninchen zeigen konnten. Ähnlich wurde von Day und Vane (349) am isolierten Meer-schweinchen - Ileum demonstriert, daß Nikotin Kontraktion durch Stimulierung cholinergischer Mechanismen bewirkt, die empfindlich gegen Hexamethoniumblockade und ganz inert gegen Atropin ist (Ellis u. Rasmussen, 1951 / 354). Derselbe Mechanismus am anderen Wirkort führt zu Broncho-konstriktion. Die direkte Nikotinwirkung auf die glatte intestinale Muskulatur ist nur gering und beruht zum Teil auf Stimulierung von Acetylcholin - Rezeptoren, zum andern auf Erregung von Rezeptoren, die empfindlich gegen Phenoxy-benzamin sind (Rezeptoren für Histamin oder 5-Hydroxy-tryptamin ?) (349). Einige glatte Muskelzellen des Intes-tinaltraktes werden durch Nikotin erschlafft (z.B. ileo-colischer Sphinkter, Taenia Coli), wahrscheinlich über adrenerge Mechanismen, denn Blockade ist durch Hexametho-nium und adrenerge Blockersubstanzen möglich. Auf dieselbe Weise kann Nikotin auf die Bronchialmuskulatur erschlaffend wirken (354).

Auf Grund der doppelten Innervation der Iris durch sympathische und parasymphatische postganglionäre Nerven können nikotinbedingte Änderungen der Pupillenweite durch eine Erregung oder Hemmung des einen oder anderen Systems bedingt sein. Z. B. kann Mydriasis entstehen durch :

- 1) Stimulierung des Ganglion cervic. sup.,
- 2) Stimulierung des Nebennierenmarks,
- 3) Freisetzung von Katecholaminen von postganglionären sympathischen Nerven,
- 4) Lähmung des Ganglion ciliare. (354)

Meist findet man zuerst Miosis, dann Mydriasis (80, 100, 198, 270, 291). Bisweilen entsteht auch Anisokorie (198, 341) und Akkomodationskrampf (80).

Die Sehschärfe und Farbempfindung ist in schweren Fällen vermindert (287, 292), was aber eher auf zentralnervöse Beeinflussung zurückzuführen ist.

Nikotin stimuliert wie auch Acetylcholin zahlreiche sensorische Rezeptoren (Gray u. Diamond, 1957 / 354). Es handelt sich um Mechanorezeptoren von Haut, Darm, Zunge, Lungen und Magen, Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum, Thermorezeptoren der Haut und der Zunge und Schmerzrezeptoren. Durch vorherige Hexamethoniumgabe kann die nikotinbedingte Erregung verhindert werden, jedoch nicht die Aktivierung durch physiologische Stimulation.

b) Zentralnervensystem

Alle Strukturen des ZNS sind empfindlich gegen die stimulierenden und hemmenden Nikotinwirkungen. Loewe (203) konnte schon 1912 die Adsorption wässriger Nikotinlösungen

durch die weiße und graue Hirnsubstanz sicher kurvenmäßig darstellen. In neuerer Zeit wurden zahlreiche Tierversuche mit Nikotin bezüglich der Beeinflussung spezifischer Hirnfunktionen durchgeführt. Dabei verwendete man oft so hochprozentige Nikotinlösungen, daß sogar unspezifische Zellnekrosen auftraten. Der Wert dieser Untersuchungen ist daher zweifelhaft (353).

Als Folge der zentralnervösen Stimulation tritt nach kleineren Nikotindosen (bei Mäusen 0,5 mg/kg KG) beim Menschen Tremor auf. Es handelt sich wahrscheinlich um einen desynchronisierenden Effekt durch Erregung der Formatio reticularis (291, 353, 354). Bei Erhöhung der Nikotindosis (bei Mäusen 1,0 mg/kg KG) folgen dem Tremor tonisch - klonische Krämpfe oder Muskelfibrillationen, die in Lähmung übergehen können (9, 18, 42, 160, 287, 292, 353, 354).

Der konvulsive Effekt beruht vermutlich auf einem allgemeinen Erregungszustand des Gehirns unter Einbeziehung kortikaler Neurone, aber auch hier wird der Angriffspunkt in Höhe der Retikularsubstanz oder im Hippokampusbereich diskutiert. Im EEG findet sich das Bild eines typischen Grand Mal - Anfalls. Ein neuroanatomisches Korrelat für diese Nikotinwirkungen ließ sich bisher nicht feststellen. Sie sind jedoch durch eine Reihe von Substanzen, die zum Teil therapeutisch eine Rolle spielen, antagonistisch zu beeinflussen. Dazu gehören Antiparkinsonmittel, curareähnliche Substanzen, Antikonvulsiva, Antisymphotonika, und Hypnotika (350, 353, 354).

Die Wirkungen von Nikotin auf das Kleinhirn sind unklar und im Spinalbereich gering. Angeblich soll die monosynaptische Aktivität (Sehnenreflexe) vermindert sein, was

durch eine Aktivierung der Renshaw - Zellen und dadurch verstärkte Eigenhemmung motorischer Vorderhornzellen möglich ist, während die multisynaptische Aktivität (Fremdreflexe) unbeeinflusst bleibt oder sogar verstärkt wird (353). Klinisch fand man oft erst gesteigerte, dann verminderte Reflexe, in schwersten Fällen Areflexie (9, 49). Das entspricht den Versuchen von Lapique L. und M. (181), die bei Applikation kleiner Nikotindosen eine Verkürzung der Chronaxie, bei größeren Dosen eine Verlängerung feststellten.

Fast alle autonomen Zentren in der Medulla oblongata können durch Nikotin beeinflusst werden.

Eine Übersicht über die einander folgenden Vorgänge und Mechanismen in Bezug auf die Atmung geben Larson und Mitarb. (184) :

- 1) Reflektorische Erhöhung von Atemfrequenz und - tiefe über die Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum bei kleinen Nikotindosen (erstmalig Heymans u. Mitarb., 1931),
- 2) Direkte Stimulierung des Atemzentrums bei großen Dosen,
- 3) Periphere succinylcholinähnliche Lähmung der Atemmuskeln bei letalen Dosen,
- 4) Lähmung des Atemzentrums bei supraletalen Dosen
(s. auch 350, 354) .

Nach Volle (354) ist ein Abfall der Respiration auf drei Wegen möglich :

- 1) Bei relativ großen Nikotindosen bewirkt der Blutdruck-Anstieg eine Aktivierung der Barorezeptoren im Carotis-Sinus und Aortenbogen und löst Apnoe aus.

2) Bei Erregung bestimmter Rezeptoren in der pulmonalen und coronaren Strombahn kommt es reflektorisch zur Atemhemmung.

3) Apnoe tritt auch nach Applikation von Nikotin auf die Area postrema des vierten Ventrikels auf.

Klinisch beobachtet man häufig erst sehr rasche, anschließend mühsam röchelnde Atmung mit Cyanose, bisweilen Cheyne-Stoke'sches Atmen, schließlich Apnoe (18, 42, 49, 100, 160, 287, 292). Neben nervalen Faktoren scheint auch eine Histaminfreisetzung eine Rolle zu spielen (291).

Nikotin bewirkt Erbrechen, das durch komplexe zentrale und periphere Vorgänge ausgelöst wird. Die zentrale Komponente besteht in einer Erregung der Area postrema der Medulla oblongata (Laffan u. Borison, 1957 /354), die periphere kommt durch Aktivierung vagaler und spinaler afferenter Nerven, die den sensorischen Impuls des Reflexweges bilden, zustande (18, 160, 291, 350).

Die cardiovasculären Reaktionen, die durch Nikotin bewirkt werden und meist einer sympathischen Nervenerregung ähneln, sind sehr komplex und beruhen nur zum Teil auf einer Beeinflussung des medullären Vasomotorenzentrums und des Zentrums, das die Herzfunktion kontrolliert. Periphere Angriffspunkte sind autonome Ganglien, das Nebennierenmark, die Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum. Hinzu kommen kompensatorische Reflexe durch Veränderung des Gefäßtonus (350, 354).

Nikotin und auch Tabakrauch entfaltet eine antiödiuretische Wirkung. Bei empfindlichen Personen hemmt das Rauchen einer Zigarette für 2 - 3 Stunden die Diurese. Die Ursache ist eine Stimulierung des Hypothalamus - Hypophysensystems

mit Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon (ADH), das im Urin von Versuchspersonen nachgewiesen werden konnte (256, 291, 322, 350, 354). Hypophysektomie bei Ratten verhinderte diese Wirkung, und bei Menschen mit Diabetes insipidus fand man sie stark reduziert (350).

Die Ausbildung eines labyrinthären Vertikal-, seltener Horizontalnystagmus soll neben anderen Faktoren (Permeabilitätsänderung der Membran im Bereich des Innenohrs, direkter ganglienerregender Wirkung) auch auf der Störung des Wasserhaushalts durch vermehrte Adiuretinabgabe zustande kommen (142, 198, 226, 250).

Für eine Meningeale Irritation sprechen die Erhöhung von Liquor-druck und Zellzahl im Liquor, die von Price (276) bei der Lumbalpunktion eines 8-jährigen Mädchens, das mit "Black Leaf 40" (40 %ige Nikotinsulfatlösung) vergiftet worden war, beobachtet wurden.

Stupöse Zustände und Bewußtlosigkeit sollen durch die extremen vasomotorischen Störungen bedingt sein (49, 198). Oft noch über Wochen hinaus wurden Abgeschlagenheit, depressive Verstimmung, tiefes Krankheitsgefühl und Schwäche beobachtet (80, 270, 292).

c) Cardiovasculares System

Die Wirkungen von Nikotin auf den Kreislauf sind durch die Vielzahl seiner Angriffspunkte kompliziert. Im allgemeinen reagiert das Herzkreislaufsystem auf Nikotin wie auf eine physiologische Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Die Ursache dafür beruht auf einer Stimulierung sympathischer Ganglien und des Nebennierenmarks, einer Freisetzung von Katecholaminen an sympathischen

Nervenendigungen und chromaffinen Geweben verschiedener Organe, der Erregung des Vasomotorenzentrums und der Aktivierung peripherer Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum, die schon auf sehr kleine Nikotindosen ansprechen (291, 354).

Es resultiert ein Anstieg der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks und Vasokonstriktion einiger Gefäßgebiete, was man nach i.v.- Injektion von 2 mg Nikotin am Menschen beobachten konnte (Roth u. Mitarb., 1944; Boyle u. Mitarb., 1947 / 354).

Pulmonale Gefäße kontrahieren sich, es kommt zu einer Abnahme der Hautdurchblutung, besonders in den Fingern (nicht in sympathektomierten Gebieten), die Durchblutung der Niere sinkt ab, dagegen kommt es zu einer flüchtigen Erhöhung der Skelettmuskeldurchblutung, und im Cerebrum und Splanchnikusgebiet können die Wirkungen unterschiedlich sein. Als Folge von erhöhter Herzarbeit, des Blutdrucks und Herzzeitvolumens ist der coronare Blutfluß vermehrt. Mit den Tonusschwankungen der Gefäße verbunden sind: Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Herzangst, Druck- und Beklemmungsgefühl in der Brust (42, 100, 270, 287, 292).

Die stimulierenden Wirkungen auf Herz und Kreislauf werden durch Katecholamine vermittelt (42, 49, 270, 287, 291, 350, 354). Nikotin zeigt keine Wirkung an Tierherzen, die mit Reserpin vorbehandelt wurden. Ebenso bewirkte die Entfernung des Ganglion stellatum mit daraus resultierender Degeneration des postganglionären sympathischen Herznerven eine Unterdrückung der positiv chrono-

tropen Reaktion des Herzens auf Nikotin. Ferner verhindert auch Hexamethonium die stimulierenden Nikotinwirkungen auf das Herz (354).

Im EKG kann nach Nikotingabe neben verschiedenen Arrhythmieformen manchmal eine Verzerrung der ST- Strecke oder Umkehr der T- Welle beobachtet werden (11, 91, 95, 115, 148, 193, 254, 284, 291, 354).

Die Blutdruckerhöhung auf Nikotin beruht besonders auf seiner Wirkung auf das Nebennierenmark, sie kann durch Adrenektomie erheblich vermindert werden. Dagegen haben Substanzen, die die Freisetzung von Katecholaminen an den sympathischen Nervenendigungen blockieren, nur wenig Effekt (354).

Bei toxischen Nikotindosen folgt der Erhöhung des Blutdrucks ein Blutdruckabfall, der zum Kreislaufschock führt (42, 49, 80, 100, 198, 235, 256, 287, 291). Selten beobachtet man nach geringen Nikotindosen einen sofortigen Blutdruckabfall, z. B. bei ungewöhnten Rauchern oder bei Kindern. Das wurde durch Untersuchungen an Kindern durch Frankl - Hochwart (89) bewiesen.

Bradykardie kann durch Stimulierung parasympathischer Ganglienzellen auftreten, sowie über zentrale Reizung des Vaguszentrums oder über eine durch Aktivierung der Barorezeptoren bedingte Vagusstimulierung zustandekommen, sogar plötzlicher Tod durch Herzstillstand ohne weitere Symptomatik oder Anfälle von Herzarrhythmien sind auf diese Weise möglich (291, 354). Außerdem kann Nikotin auch Bradykardie und Blutdruckabfall durch Erregung von Chemozeptoren in der Lunge, die vom Vagus innerviert werden, hervorrufen. Dieselbe Reaktion trat nach Injektion von

Nikotin in die Arteria coronaria sinistra auf und beruht auf einer Aktivierung des Bezold - Jarisch - Reflexes, sie konnte durch Vagotomie aufgehoben werden (354).

d) Gastrointestinaltrakt

Im Gegensatz zu den cardiovasculären Nikotinwirkungen sind die auf den Gastrointestinaltrakt hauptsächlich auf parasympathische Stimulierung zurückzuführen.

Durch Aktivierung parasympathischer Ganglien und cholinergen Nervenzellendigungen kommt es zu einer Erhöhung des Eingeweidetonus und motorischen Aktivität mit Stuhldrang, z. T. blutigen Diarrhoen, Bauchschmerzen und Koliken (42, 49, 80, 100, 287, 291, 292, 354). Diese Wirkungen sind völlig unempfindlich gegen Atropin (354).

Bei großen Nikotindosen folgt der Stimulationsperiode eine zunehmende Tonus- und Motilitätsverminderung.

Übelkeit und Erbrechen, sehr häufig die ersten Symptome einer akuten Nikotinvergiftung, sollen hauptsächlich zentral bedingt sein (350).

Rengei und Veress (283) stellten in acht Fällen von akuter Nikotinvergiftung eine SGOT - Erhöhung auf Grund einer Leberschädigung fest, die proportional der Vergiftungsschwere war.

Geheilte Fälle : 95, 108, 105, 118 E

Letale Fälle : 129, 149, 159, 245 E

(Die obere Norm nach Dubach liegt bei 40 E).

e) Exokrine Drüsen

Nikotin verursacht zunächst eine Steigerung der Speichel- und Bronchialsekretion (18, 42, 80, 100, 270, 291, 292), die von einer Hemmung gefolgt ist und wahrscheinlich auf

ganglionärer Stimulierung und Blockade beruht (354).

Salivation, die beim Rauchen entsteht, kommt nicht durch Nikotin, sondern durch den die Atemwege irritierenden Rauch zustande (350).

Die Milchsekretion stillender, nicht übermäßig rauchender Frauen wird nicht beeinflusst. In der Milch starker Raucherinnen fand man Werte um 0,5 mg Nikotin /l (350).

Durch Nikotin ausgelöstes Schwitzen beruht auf der Aktivierung eines cutanen Azon - Reflexes und ist empfindlich gegen Blockade durch Lokalanästhetika und Tetraäthylammonium (354). Meist beobachtet man die vermehrte Sekretion kalten, klebrigen Schweißes (42, 80, 100, 270, 291, 292).

f) Metabolische Wirkungen

Auf Grund der Fähigkeit von Nikotin, eine erhebliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu bewirken, findet man alle die metabolischen Veränderungen, die mit der Freisetzung von Katecholaminen verbunden sind (354). Nachzuweisen sind : Hyperglykämie und verminderte Glukoseutilisation, Anstieg der muskulären Glykogenolyse, Glykosurie, Veränderungen des Blutbildes und der Elektrolyte im Serum (Leukozytose mit Linksverschiebung, Hypercalzämie und Hypokaliämie) und Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma (46, 80, 148, 160, 229, 270, 291, 354). Man findet ferner eine erhöhte Plasmakortisol - Konzentration und Steigerung der Ausscheidung von 17- Ketosteroiden und Aldosteron. Auch 11- Hydroxykortikoide sind im Plasma vermehrt (ACTH - Ausschüttung durch Katecholamine ?) (291).

V. Symptomatik der akuten Nikotinvergiftung.

Nach Pohlisch (270) wird die Nikotinverträglichkeit mit der Reife des Organismus als biologische Eigenschaft erworben, beim weiblichen Organismus erreicht sie geringere Grade. Auch Tiere erlangen mit der Zeit eine individuelle Immunität. Das zeigte sich an Deruttis Hund, der wiederholt große Nikotindosen vertrug (142). Diese oft beobachtete Toleranz bei wiederholter Zuführung von Nikotin ist vielleicht eine Form der durch Drogen induzierten Unempfindlichmachung ganglionärer Acetylcholin - Rezeptoren (354).

Es ist verständlich, daß Kinder, besonders Säuglinge, die ein außerordentlich empfindliches Vegetativum und ZNS besitzen, schon auf ganz geringe Nikotindosen mit allarmierenden Symptomen reagieren können.

Für den Erwachsenen liegt die Dosis letalis zwischen 50 und 60 mg (72, 86, 87, 135, 197, 198, 240, 256, 291), beim Kinde genügen schon 5 bis 10 mg (192, 291).

Fischer (80) gibt die Dosis toxica bei Nichtgewöhnten mit 1 bis 2 mg an.

Die komplexen und oft nicht vorherzusagenden Veränderungen, die im Körper nach Nikotinaufnahme vor sich gehen, beruhen nicht nur auf seinen Wirkungen auf eine Vielzahl von Synapsen und neuro - effektorischen Verbindungen, sondern auch auf der Tatsache, daß das Alkaloid sowohl stimulierende als auch hemmende Aktionsphasen besitzt.

Die letzte Antwort einer jeden Struktur oder Systems wird also die Summe der einzelnen verschiedenen und gegensätzlichen Wirkungen des Nikotins sein. Die Symptomatik der akuten Nikotinvergiftung spiegelt übertrieben die pharma-

kologischen Wirkungen wider. Wegen der schnellen Absorption ist der Wirkungsbeginn ebenfalls rasch (350).

In leichteren Fällen überwiegen die gastroenteralen Symptome : Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Außerdem: Blässe, Schwindel, Muskelzuckungen und Erschöpfung.

Schwerere Fälle zeigen : vermehrte Salivation, starke Kopfschmerzen, Lichtscheu, Miosis, später Mydriasis, Schwindel, unsicheren Gang, Kompressionsgefühl in der Brust, schnelle, erschwerte Atmung und Unruhe; außerdem ausgesprochenere cardiovasculäre Symptome : Blässe, kalte Extremitäten, subnormale Temperatur, Ausbruch kalten Schweißes, Cyanose, Bradykardie oder Tachykardie mit Arrhythmie und EKG - Veränderungen, Hypotonie, Kollaps. Bei schwersten Fällen beobachtet man rasch eintretende tonisch - klonische Krämpfe, die in allgemeine Paralyse übergehen, Atemstillstand und Tod (180).

Caussade u. Mitarb. (49) sprechen von einer "neuroparalytischen Phase". Der Tod tritt infolge peripherer Atemlähmung und Kreislaufkollaps ein.

Die klassische Schilderung einer Nikotinvergiftung im Selbstversuch mit angeblich 4 mg Nikotin (wahrscheinlich war es viel mehr) gaben Dworzak und Heinrich (67).

Zuerst: Brennen im Munde, Kratzen im Rachen, vermehrter Speichelfluß, vom Magen ausgehendes Wärmegefühl, das sich über Brust und Kopf bis in die Zehen- und Fingerspitzen ausbreitet.

Später: Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Bewußtseinsstörung, undeutliches Sehen und Hören, Lichtscheu, Beklommenheit, Trockenheit in der Kehle, Kältegefühl in den Gliedern, Aufstoßen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Stuhl-

drang, beschleunigte und erschwerte Atmung, Pulsfrequenz anfangs zunehmend, dann wechselnde Zu- und Abnahme.

Nach ca. 45 Minuten: Bewußtseinsverlust, bei einer der Versuchspersonen über zwei Stunden währende klonische Krämpfe, besonders der Atemmuskulatur, grobschlägiger Tremor des ganzen Körpers, Atmung mühsam und stoßweise.

Noch über drei Tage: allgemeine Abgeschlagenheit, Somnolenz und depressive Verstimmung.

VI. Tierversuche zum Wirkungsmechanismus und zur Symptomatik der akuten Nikotinvergiftung.

Nach Esser und Kühn (73) stammen fast alle Tierversuche, die die akute Nikotinvergiftung behandeln, aus der Mitte des 19. Jahrhunderts, während neuere hauptsächlich der Erforschung der chronischen Nikotinwirkung dienen und die genauen Wirkungsmechanismen an verschiedenen Körperstrukturen untersuchen. Einige wurden daher schon im vorigen Kapitel erwähnt.

Courten (53) injizierte Hunden erstmalig Nikotin in die Blutbahn, wonach sofort der Tod eintrat.

Fefert u. a. (78) bestimmten an 14 verschiedenen Tierspezies die minimale paralytische und die annähernd tödliche Dosis von Nikotinsalzen in mg/kg KG.

Spezies	Zahl der Beobachtungen	minim. paralyt. Dosis	annähernd tödl. Dosis
Taube	20	5,0	9,0
Maus	100	5,0	8,0
Ratte	50	10,0	15,0
Kaninchen	30	18,0	30,0
Meerschweinchen	15	8,0	15,0
Chinchilla	18	10,0	18,0
Hund	24	4,5	15,0
Katze	10	3,5	9,0
Rind	38	4,5	9,0
Pferd	6	4,0	8,8
Schwein	4	6,6	14,0
Ziege	200	3,0	13,0
Rotwild	205	3,0	9,0
Affe	8	4,0	6,0

Vergleicht man diese Angaben mit der Dosis letalis von etwa 60 mg bei einem Erwachsenen (mit ca. 60 kg KG), so ergibt sich, daß Tiere scheinbar weit unempfindlicher gegen Nikotin sind als der Mensch.

Bezüglich der Hautresorption von Nikotinlösungen bei Katzen fand man, daß eine freie Nikotinlösung (40% Nico-Fume Liquid)

schon in kleinsten Dosen tödlich wirkte, während eine gleich starke Nikotinsulfatlösung (Black Leaf 40) keinerlei Effekt zeigte (76). Versuche mit denselben Substanzen an Meerschweinchen zeigten ebenfalls, daß die mit Black Leaf 40 behandelten Tiere geringere und später einsetzende Konvulsionen hatten als andere, denen reines Nikotin verabreicht worden war. Alle Tiere starben jedoch unter Lähmung der Atemmuskulatur, während das Herz noch einige Zeit weiterschlug (Erstickungstod!). Bei der Autopsie konnte eine Rechtsherzdilatation und bei den an Black Leaf 40 zugrunde gegangenen Tieren zusätzlich Gastritis beobachtet werden (18).

Eine Bestätigung dafür, daß der primäre Sitz der Atemlähmung in der Peripherie liegt, lieferten Gold und Modell (105), indem sie die Nervus phrenicus - Potentiale an nikotinierten Katzen maßen. Durch wiederholte Nikotingaben wurden die Nervenendigungen zunehmend gelähmt, obwohl das erregte Atemzentrum steigende Impulse aussandte.

Dasselbe Ergebnis lieferten die Versuche von Gold und Brown (104) an Katzen. Sie applizierten Nikotin auf den Boden des vierten Ventrikels und konnten eine erhebliche Atemsteigerung feststellen. Eine elektrische Reizung des durchtrennten Nervus phrenicus nach bereits eingetretener Atemlähmung führte lediglich zu einem Zucken des Zwerchfells. Die Autoren schlossen daraus, daß die Atemsteigerung ein zentraler Effekt ist, die Atemlähmung aber durch eine fortschreitende Lähmung der Nerv - Muskel - Verbindung in der Atemmuskulatur zustande kommt.

Franke und Thomas (86, 311) bestätigten dies Ergebnis durch Versuche an Hunden. Sie sind ferner der Ansicht, daß die Atemstockung noch durch die Nikotinkrämpfe gefördert wird, weil dadurch ein vermehrter Sauerstoffverbrauch entsteht und CO_2 und andere Stoffwechselprodukte gebildet werden.

Winterberg (343) konnte an Kaninchen eine kurzdauernde Atemsteigerung nach i.v.-Gabe kleiner, mittlerer und großer Nikotindosen beobachten. Bei vagotomierten Tieren blieb sie

aus, so daß er annahm, daß das Atemzentrum über sensible Vagusfasern der Lunge gereizt wird.

Henderson und Yi (133) stellten dagegen an mit 0,05 mg/kg Nikotin behandelten Kaninchen eine Atemanregung über die Chemorezeptoren im Carotissimus fest, während Dosen von 0,15 bis 0,25 mg/kg direkt auf das Atemzentrum wirkten. Dasselbe Ergebnis erbrachten die Versuche von Akahoshi (4) an Katzen und Kaninchen.

Bezüglich der krampferregenden Nikotinwirkung machte Heubel (136) Versuche an Fröschen. Er applizierte Nikotin auf das im hinteren Teil der Rautengrube gelegene Krampfzentrum, anschließend trennte er die Medulla oblongata vom Rückenmark ab und konnte jetzt keine Muskelkrämpfe mehr sondern nur noch Lähmungen beobachten. Das bestätigt die Ansicht von Schievelbein (291) der für die erhöhte Spontanmotilität der Skelettmuskulatur bei Nikotinvergiftungen einen zentralen Angriffspunkt annimmt. Die Wirkung von Nikotin auf den Blutdruck erforschte Frohlich (92). Bei Applikation kleinster Nikotindosen fiel der Blutdruck durch Vasodilatation, da die Vasodilatoren angeblich auf geringere Nikotinmengen ansprechen als die Vasokonstriktoren. Bei mittleren Dosen wurden diese erregt, und bei großen Dosen starb das Tier im Kollaps durch Lähmung aller Vasomotoren. Auch Alessio (5) beobachtete an Kaninchen zuerst einen Blutdruckabfall mit späterer Blutdrucksteigerung. Er spricht von einer direkten Nikotinwirkung auf das Vaguszentrum über den Depressorreflex. Atropin hemmt diese Phase.

Brunton (44) sah dagegen bei Injektion einer Nikotininlösung 1:1000 sogleich Vasokonstriktion, bei Verwendung einer 1 %igen Lösung Vasodilatation durch Lähmung der Vasomotoren. Auch Heger (129) beobachtete nach Nikotininjektion in die periphere Blutbahn bei abgebandenen Venen eine Blutdrucksteigerung. Ebenso sahen Schneider, M. u. D. (294) bei akuter Nikotinvergiftung am Hund nach kurzdauernder Durchblutungszunahme eine

langanhaltende Durchblutungsabnahme durch Vasokonstriktion. Die Durchblutungsgröße wurde mit der Rein'schen Stromuhr an der Carotis interna gemessen. Rydin (288) schaltete an Katzen durch Unterbindung der Nebennierengefäße eine Adrenalinwirkung aus und konnte dennoch eine starke Blutdrucksteigerung nach Nikotin durch Reizung der Vasomotoren registrieren.

Auf die Wirkung des nach Nikotingabe ausgeschütteten Adrenalins sind Hyperglykämie, Leukocytose mit Linksverschiebung, Hypercalzämie und Hypokaliämie zurückzuführen, die Kobro (160) am Kaninchen beobachtete. Nach Entfernung der Nebennieren blieben diese Veränderungen aus.

VII. Schicksal des Nikotins im Organismus

1. Verteilung im Körper

Mit Hilfe von radioaktiv markiertem Nikotin gelang es bei Mäusen, die Verteilung des Nikotins im Organismus zu schätzen. Die höchsten Konzentrationen fanden sich im Gehirn, Nebennierenmark, der Magenwand und der Niere. Größere Gewebskonzentrationen als im Plasma waren auch in der Leber und im Skelettmuskel nachweisbar.

(Hansson u. Schniterlow, 1962 /354)

2. Ort des Nikotinabbaus

Nur ein kleiner Teil des aufgenommenen Nikotins, maximal 10 %, wird unverändert im Urin ausgeschieden (291), das meiste wird von der Leber entgiftet. Den Beweis für diese Funktion der Leber lieferte Lautenbach (186).

Aber auch andere Gewebe beteiligen sich am Nikotinabbau. Nach einer von Werle und Mitarb. (334, 335, 337, 339) veröffentlichten Tabelle beträgt der prozentuale Nikotinabbau in den verschiedenen Organen des Menschen :

Leber	35 - 42
Lunge	25 - 30
Niere	10 - 25
Gehirn	10 - 16
Muskel	0
Milz	5 - 6
Darmschleimhaut	0 - 7
Venenblut	0
Placenta	15 - 20
Nebenniere	0

Die Entgiftungsfunktion ist an die intakte Zelle und An-

wesenheit von Sauerstoff gebunden, sie ist optimal bei neutralem pH. Inhibitoren der Entgiftung sind CO, KCN (334), Chloroform, Na - Säure und Methylenblau (337). Metallkomplexbildner hemmen sie ebenfalls, wahrscheinlich durch Bildung des Schwermetalles aus dem Enzymkomplex (338). Mg^{+} - Ionen wirken als leichte Aktivatoren. Hucker (141) fand, daß Nikotin in Kaninchenleberhomogenisaten bei der Anwesenheit von Triphosphopyridinnucleotid (TPN = NADP) in reduzierter Form und Sauerstoff umgewandelt wurde. Ort der Umwandlung waren die Mikrosomen.

3. Entgiftungszeit

Der Hauptanteil des aufgenommenen Nikotins und seiner Abbauprodukte wird über die Niere ausgeschieden. Ganz u. Mitarb. (96) verabreichten Ratten C^{14} markiertes Nikotin. Nach drei Stunden waren bereits 40 %, nach sechs Stunden 85 % und nach sechzehn Stunden fast 100 % der Abbauprodukte im Urin nachweisbar. Gleiche Experimente an Hunden ergaben eine weit längere Entgiftungsdauer, nämlich ca. 95 % innerhalb von 36 Stunden (19).

Nach Schievelbein (291) liegt das Maximum der Ausscheidung beim Menschen bei ca. 3 1/2 Stunden. Unverändertes Nikotin kann aber noch nach 48 Stunden im Urin nachgewiesen werden.

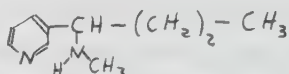
Die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit ist abhängig vom pH - Wert des Urins. Wie bei anderen schwachen organischen Basen wird sie durch Säuerung des Urins gefördert und durch Alkalisierung verzögert (350, 354).

4. Art der Umwandlungsprodukte

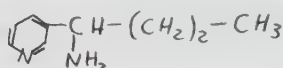
Mehrere Autoren, die sich mit dem Abbau von Nikotin be-

schäftigen (38, 88, 182, 183, 213, 261, 338), konnten an Hand einer Farbreaktion im Urin von mit Nikotin behandelten Hunden und im Raucherurin folgende Substanzen nachweisen, die alle durch Spaltung des Nikotins am Pyrrolidinring entstanden sind:

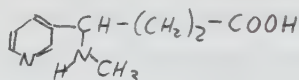
- 1) 3 -(1-Methylamino -1- butenyl) pyridin



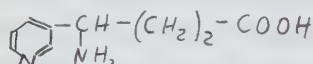
- 2) 3 -(1-Aminobutyl) pyridin



- 3) γ -(3- Pyridyl) -γ- Methylaminobuttersäure

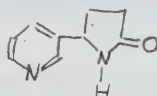


- 4) γ -(3- Pyridyl) -γ- aminobuttersäure

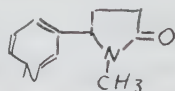


Nach dem Kochen bildeten sich aus den beiden letzten Substanzen durch Lactamformierung das

Desmethylnicotin



und das Cotinin,



das wichtigste Oxydationsabbauprodukt des Nikotins.

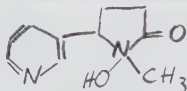
Bowman u. Mitarb. (38) studierten die Umwandlung von Nikotin auch an einem Menschen, der oral 30 mg Nikotin an zwei aufeinander folgenden Tagen in stündlichen Dosen zu drei mg erhielt. Mit chromatographischen Methoden wiesen sie 10 % des verabreichten Nikotins als Cotinin im Urin nach. Den Beweis, daß diese Reaktion eine echte Entgiftung darstellt, erbringt der Versuch von Mc Kennis und Bowman (184),

die Nichtraucher täglich 300 mg Cotinin auf einmal verabreichten, ohne daß irgendwelche Intoxikationserscheinungen auftraten.

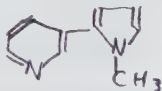
Als weitere Metaboliten des Cotinins fanden Werle u. Mitarb.

(336) nach Nikotin- und Cotiningaben im Hundeurin

Hydroxycotinin

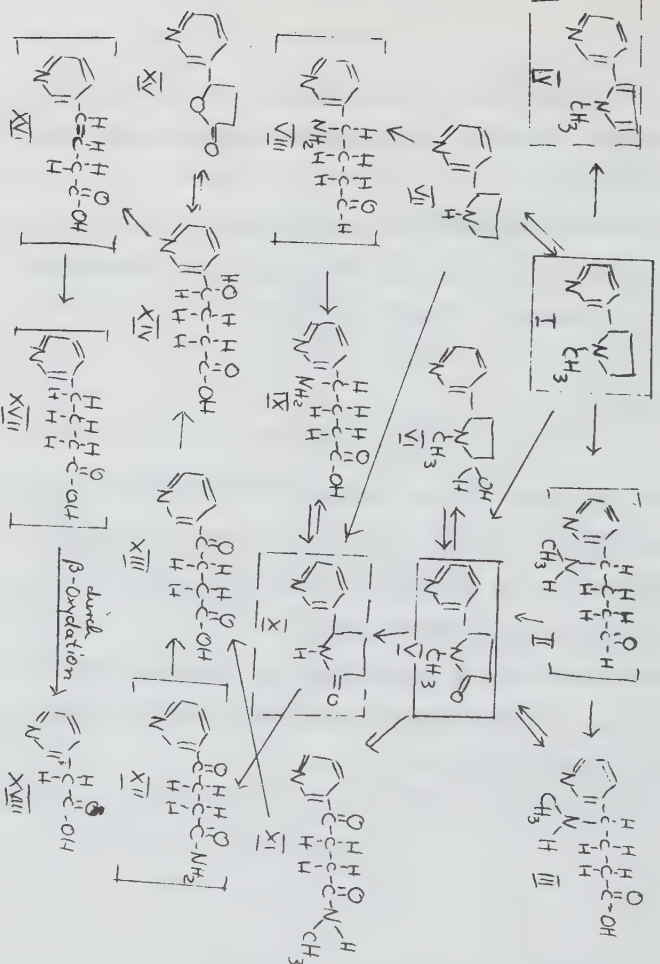


und Nicotyrin.



Die von meist älteren Autoren (54, 124, 199, 222, 277) angegebene vermehrte Ausscheidung von Nikotinsäure und Trigonellin im Raucherurin konnte in neueren Arbeiten nicht bestätigt werden (182).

Eine umfassende Tabelle über den enzymatischen Nikotinabbau im Säugetierorganismus wurde von Mc Kennis u. Mitarb. (214) veröffentlicht.



Schema des enzymatischen Nikotinabbaus im

Säugetierorganismus nach Mc Kennis u. Mitarb. (214)

- I. Nikotin
- II. γ -(3-Pyridyl)- γ -methylamino-butyraldehyd
- III. γ -(3-Pyridyl)- γ -methylamino-buttersäure
- IV. Nikotyrin
- V. Kotonin
- VI. Hydroxykotonin (Hydroxynikotin)
- VII. Nornikotin
- VIII. γ -(3-Pyridyl)- γ -aminobutyraldehyd
- IX. γ -(3-Pyridyl)- γ -aminobuttersäure
- X. Desmethylnikotin
- XI. γ -(3-Pyridyl)- γ -oxo-N-methyl-butyramid
- XII. γ -(3-Pyridyl)- γ -oxo-butyramid
- XIII. γ -(3-Pyridyl)- γ -oxo-buttersäure
- XIV. γ -(3-Pyridyl)- γ -hydroxybuttersäure
- XV. 5-(3-Pyridyl)-tetrahydrofuranon-2
- XVI. 4-(3-Pyridyl)-3-dehydrobuttersäure
- XVII. 4-(3-Pyridyl)-3-dehydrobuttersäure
- XVIII. γ -(3-Pyridyl)-buttersäure
- XIX. 3-Pyridyllessigsäure

VIII. Nachweismethoden für Nikotin

Lickint (198) gibt darüber eine umfassende Übersicht. Die ersten Versuche, Nikotin aus Leichenmaterial zu gewinnen, begannen mit dem Fall Bocarmé im Jahre 1851 und gelangen erstmalig Stas und Otto, nach denen diese Methode ihren Namen hat. Melsens stellte fest (223), daß Nikotin durch Fäulnis nicht zerstört wird, wohl aber durch starke Erwärmung.

1. Gewinnungsmethoden aus Untersuchungsmaterial (Mageninhalt, Organextrakt, Körperflüssigkeiten etc.)

a) nach Stas - Otto (301)

Nach Filtration und Destillation des Untersuchungsmaterials mit saurem Alkohol wird neben vielen anderen Substanzen das Nikotin durch Ätherextraktion in alkalischer Lösung gewonnen.

b) +c) Ähnliche Gewinnungsmethoden wurden von Dragendorff (64) und Kippenberger (155) angegeben.

2. Qualitative Nachweismethoden

A. auf biologischem Wege

- a) Am wichtigsten ist der Nikotinnachweis am Frosch, der erstmalig von Wachenfeld (325), dann von Praag (274) und schließlich von Anrep (8) beschrieben worden ist. Man spritzt die verdächtige Flüssigkeit (Mageninhalt, Blut, etc.) einem Frosch unter die Rückenhaut. Nach einiger Zeit werden die Vorderfüße an den Seiten des Bauches nach hinten geschlagen und die Hinterbeine gegen den Rücken gezogen, so daß sich die Fußwurzeln auf dem Rücken berühren. Auch nach gewaltsamem Strecken der Extremitäten nimmt der Frosch sogleich wieder diese Stellung ein.
- b) Nach Kellog (268) sollen Blutegel, die man bei starken Rauchern ansetzt, in kurzer Zeit tot abfallen.
- c) Nach Kriz (165) reagieren Pantoffeltierchen eines Heuaufgusses in verdünnten Nikotinlösungen mit einer Lähmung

der Cilien; es handelt sich dabei um eine Art der Agglutination (198).

B. auf chemischem Wege

a) Fällungsreaktionen

- aa) Am bekanntesten ist die Bildung der Roussin'schen Nadeln oder Kristalle, die sich aus einer ätherischen Nikotinlösung (etwa 1:100) nach Zusatz des gleichen Volumens ätherischer Jodlösung abscheiden. (Empfindlichkeit 1:500)
- bb) Gerbsäure ruft noch in 3000facher Verdünnung einen gelblichen, in HCl löslichen Niederschlag hervor.
- cc) etc.) Phosphomolybdänsäure, K-Quecksilberchlorid, Platinchlorid, Goldchlorid, Jodjodkalium, Kaliumwismutchlorid, Pikrinsäure etc. geben gleichfalls Niederschläge mit Nikotin. Heiduschka und Muth (130) halten den Kiesel säurenachweis für die empfindlichste unter den Fällungsreaktionen.

b) Farbreaktionen

- aa) Erhitzt man eine Spur Nikotin mit Metaphosphorsäure, so nimmt die Mischung eine orangegelbe Färbung an.
- bb) Formaldehyd- Salpetersäure gibt noch mit 5 bis 10 mg Nikotin eine intensiv rosarote Färbung.
- cc) p-Dimethylaminobenzaldehyd in starker HCl ergibt erst Rosa-, dann Violett färbung.
- dd) Erhitzt man einen Tropfen Nikotin mit zwei bis drei Tropfen Epichlorhydrin bis zum Sieden, so ergibt sich eine schönrote Färbung. In verdünnten Nikotinlösungen entsteht die Färbung erst nach längerem Kochen (Empfindlichkeit bis zu 0,25 mg). Weitere, weniger wichtige Farbreaktionen sollen hier nicht genannt werden.

3. Quantitative Bestimmungsmethoden

A. biologischer Art (nur noch von historischer Bedeutung)

- a) Isolierte Kaninchendarmstücke zeigen sogleich nach Nikotinzusatz blitzartige spastische Kontraktion und eine mehrere Sekunden

andauernde Verkürzung des Darmstückes (119). Nachweis bis zu 0,01 mg Nikotin. Fühner (93) hielt die Methode für ungenau, da die Ansprechbarkeit der Darmstücke auf Nikotin stark wechselt.

- b) Leeuwen (188) bestimmte den Nikotingehalt von Lösungen, indem er sie dekapitierten Katzen einspritzte und die Blutdrucksteigerung maß. Nachweis bis zu 0,1 mg Nikotin.
- c) Toscano (315) erbrachte den Nikotinnachweis an Muskulatur von *Ascaris lumbricoides*.
- d) Fühner (93) benutzte Blutegelmuskulatur. Nachweis bis zu 0,01 mg Nikotin.

B. Chemische und physikalische Methoden

Es gibt polarimetrische, nephelometrische, colorimetrische, titrimetrische und gravimetrische Methoden, die von einer großen Anzahl von Autoren entwickelt worden sind. Moderne Verfahren stützen sich auf die Papier- oder Dünnschichtchromatographie und Spektrophotometrie (291).

- a) Eine früher häufig angewandte und 1932 staatlich anerkannte titrimetrische Methode ist die von Pfyl und Schmitt (264): Nikotin wird als Dipikrat gefällt und zweimal titriert. Bei Übereinstimmung der durch die doppelte Titration erhaltenen Werte hat man die Sicherheit, daß nur das Nikotin und nicht andere Begleitbasen bestimmt worden sind.
- b) Dérôbert, Le Breton und Martin (60) erwähnen eine papierchromatographische Nachweismethode nach Carlo Romano.
- c) Maehly und Bonnichsen (205) führten moderne Spektrophotometer zum Nachweis von Nikotin in Leichenteilen ein. Nikotin wird durch Destillation isoliert und chromatographisch gereinigt. Dann wird das aus dem Chromatogramm isolierte Nikotin spektrophotometrisch bestimmt. Die Ausbeute beträgt 72 bis 89 %. Nikotinnachweis innerhalb von zwei bis drei Stunden möglich.

IX. Nikotinnachweis in menschlichen Sekreten

Melier (220), Nakasawa (244) und Morra (238) gelang der chemische Nachweis von Nikotin im Fruchtwasser, und Sontag und Wallace (299) konnten schon eine halbe bis eine Minute nach dem Rauchen einer Zigarette der Mutter eine Steigerung der kindlichen Herztöne um 5 bis 10 Schläge pro Minute messen, die ca. 10 Minuten anhielt. Experimente von Muggia (241) an mehreren Schwangeren bestätigten dies Ergebnis. So ist es nicht verwunderlich, daß zahlreiche Autoren (101, 194, 227, 241) eine erhöhte Früh- und Fehlgeburtenrate bei Tabakarbeiterinnen und stark rauchenden Schwangeren feststellten.

Eine weitere Schädigung der Nachkommenschaft durch Nikotin ist im Säuglingsalter durch die Milch rauchender Mütter erwiesen (291). Emmanuel (71) konnte Nikotin schon eine bis zwei Stunden nach dem Rauchen in der Muttermilch nachweisen, das Maximum der Ausscheidung war nach vier bis fünf Stunden erreicht. Toxische Symptome beim Säugling traten allerdings erst nach dem Genuß von 15 Zigaretten auf. Ähnliche Versuche ergaben eine Beeinträchtigung der Lactation (138, 297), während andere Autoren (70, 262, 312) diese nicht beobachteten und auch trotz Nikotinnachweises in der Muttermilch keine Intoxikationssymptome beim Säugling feststellten. Dennoch warnen auch sie vor zu starkem Rauchen der Mutter während der Stillzeit, was in Anbetracht der veröffentlichten Vergiftungen durch nikotinhaltige Muttermilch gerechtfertigt ist. Der Nachweis von Nikotin im Speichel konnte von Dragendorff und Johannson (65) erbracht werden. Er gelang eine halbe Stunde nach dem Rauchen einer Zigarre, obwohl der Mund vorher mit KMnO_4 gespült worden war. Daß Nikotin in kleinen Mengen unverändert im Urin ausgeschieden wird, ist schon bei seinem Abbau besprochen worden. Noether (253) beobachtete 1 1/2 Stunden nach dem Rauchen einer mittelschweren Zigarre den Beginn der Nikotinausscheidung. Der Höhepunkt war nach 2 1/2 Stunden und das Ende nach 8 Stunden erreicht. Nikotin soll auch im Schweiß ausgeschieden werden (198, 291).

X. Toxikologie

Einen Meilenstein in der Geschichte des Nikotins als Gift bildete der Fall Bocarmé, der sich 1851 ereignete. Der belgische Graf vergiftete seinen Schwager Gustav Fougnyes mit einer selbstgefertigten Nikotinlösung, die er ihm gewaltsam einflöste, der Tod trat innerhalb von fünf Minuten ein (73, 142, 170, 198, 209, 314, 330). Bemerkenswert ist der Fall deshalb, weil erstmalig der Nikotinnachweis in Leichenteilen gelang (301) und der Mörder daraufhin verurteilt wurde.

Aber auch schon vorher sind zahlreiche Vergiftungen mit Nikotin vorgekommen, was bei seiner Verbreitung als Heilmittel und der allgemeinen Unkenntnis seiner enormen Giftigkeit nicht verwunderlich ist.

1. Vergiftungen durch verunreinigte Nahrungsmittel

Diese relativ seltenen Vergiftungen (14, 190, 200, 237, 239, 247, 284) kamen besonders im vorigen Jahrhundert durch unrichtiges Aufbewahren von Lebensmitteln vor. Man verwendete z.B. Holzfässer, in denen früher Tabak gelagert hatte, um Fleisch oder Sauerkraut aufzubewahren, so daß das vom Holz aufgenommene Nikotin ohne weiteres von den Nahrungsmitteln resorbiert werden konnte.

2. Vergiftungen durch nikotinhaltige Muttermilch

Da Säuglinge besonders empfindlich gegen Nikotin sind, können schon die geringen Mengen, die beim Rauchen der Mutter in die Milch übergehen, alarmierende Symptome hervorrufen. Es sind zahlreiche Vergiftungsfälle veröffentlicht worden (13, 74, 113, 121, 193, 345).

3. Vergiftungen durch therapeutische Anwendung von Tabak

Schon die Ureinwohner Amerikas benutzten den Tabak als Mittel gegen Hautparasiten, Zahnschmerzen, bei Wunden aller Art, Bissen von Giftschlangen, als Abführ- und Brechmittel, gegen Hautkrankheiten etc. (152, 270).

Zur Zeit Jean Nicots pries der Medizinprofessor Nikolaus Monardes

in Sevilla (233) das Kraut als prompt wirkendes Mittel bei: Husten, Asthma, Kopfschmerzen, Magenkrämpfen, Gicht, Frauenleiden, Eingeweidewürmern, frischen Wunden und bösartigen Geschwüren.

Am Pariser Hof entstand zwecks Anwendung des Tabaks bei Kopfschmerzen die Sitte des Schnupfens (303) .

In Deutschland wurde schon auf der Messe in Frankfurt/M. im Jahre 1582 Tabak als Wunderkraut verkauft (126), und 1622 pries Johannes Neander (248) in seiner "Tabacologia" die Pflanze als Allheilmittel, so daß man auch in Ärztekreisen diesem Glauben verfiel.

In der deutschen Pharmakopoe von 1901 ist der Tabak letztmalig als "Folia Nicotianae" enthalten.

Interessant ist die vielfältige Anwendung in der Geschichte des Tabaks als:

- a) unbehandelte Tabakblätter,
- b) Tabakpreßsaft,
- c) Tabakpulver,
- d) Tabakpillen,
- e) Tabaktabletten,
- f) Tabakschnupfmittel,
- g) Tabakriechmittel,
- h) Tabakkaumittel,
- i) Tabakauszüge (wässrige oder alkoholische),
- k) Tabakwaschungen,
- l) Tabaksirup,
- m) Tabakseifen,
- n) Tabaksalben und -pomaden
- o) Tabakpflaster,
- p) Tabakklystiere,
- q) Tabakrauchklystiere,
- r) Gesundheitstabake,
- s) gewöhnliche Tabakrauchanwendung,
- t) Tabakasche,

u) Pfeifensaft,

v) reines Nikotin (198).

Die Anwendung von Tabak bei Eingeweidewürmern, verschiedenen Dermatosen und Kopfungenziefer hielt sich besonders lange; es sind sogar zahlreiche Vergiftungsfälle aus dem 20. Jahrhundert beschrieben, obwohl die Giftigkeit des Nikotins inzwischen bekannt sein sollte (1, 27, 29, 34, 35, 51, 57, 61, 63, 69, 75, 95, 97, 109, 112, 118, 122, 137, 142, 147, 149, 150, 158, 166, 178, 207, 219, 224, 234, 243, 245, 254, 271, 296, 316, 319, 320, 327, 331, 341).

Ein den Umständen nach obskurer Fall von Nikotinvergiftung wurde von Gill (102) berichtet. Ein Gefangener schmuggelte eine Unze (ca. 30 g) Plattentabak durch die Kontrolle, indem er ihn in Papier wickelte und in den After schob. Als er das selbstgefertigte Suppositorium in der Zelle entfernen wollte, war das nicht mehr möglich, und nach zwei bis drei Stunden entwickelten sich charakteristische Vergiftungssymptome. Nach einem Reinigungsklystier und Stimulantiengabe genas der Mann.

4. Vergiftungen mit reinem Nikotin oder Tabak, z.T. gelöst in Alkohol

Zahlreiche Vergiftungen dieser Art, z.T. in krimineller Absicht, sind beschrieben worden. Bei gleichzeitigem Alkoholgenuß ist die Resorptionsfähigkeit der Magenschleimhaut für Nikotin verbessert (12) und daher eine stärkere Giftwirkung zu erwarten (50, 51, 66, 83, 84, 103, 142, 177, 195, 218, 251, 265, 281, 285, 295, 307, 310)

5. Vergiftungen durch nikotinhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel

Nachdem 1887 die Anwendung von arsenhaltigen Präparaten zur Schädlingsbekämpfung im Weinbau gesetzlich verboten worden war, erfolgte die Umstellung auf nikotinhaltige Mittel, und es entwickelte sich eine ausgedehnte Industrie (198).

Mit der weitläufigen Verbreitung dieser oft hochprozentig Nikotin enthaltenden Präparate im Gartenbau nahmen auch die Ver-

giftungen rapide zu. Es handelt sich dabei hauptsächlich um akzidentelle und suizidale, seltener um kriminelle Vergiftungen.

Wegen häufiger Nachlässigkeit in der Aufbewahrung der Insektizide und ihrer unzureichenden Kennzeichnung sah man oft Vergiftungen gerade bei Kindern und solche, die durch Verwechslung mit anderen, in der Farbe ähnlichen Flüssigkeiten, auch bei Erwachsenen entstanden sind (3, 7, 11, 16, 18, 47, 49, 59, 60, 73, 76, 77, 79, 87, 90, 91, 98, 99, 127, 140, 148, 156, 160, 163, 171, 187, 191, 196, 201, 205, 211, 215, 216, 217, 232, 236, 260, 266, 276, 280, 283, 292, 293, 308, 309, 324, 329, 342).

Nach Zillig (347) wurden in Deutschland allein zur Schädlingsbekämpfung im Weinbau jährlich schätzungsweise 100 000 kg Nikotin in Form von Rohnikotin, Tabakextrakt und Nikotinpräparaten verwendet.

Übersicht über die bekanntesten nikotinhaltigen Insektizide:

- 1) "Askerin" (291)
- 2) "Black Leaf 40", (40 %iges Nikotinsulfat) (16, 18, 140, 236, 276)
- 3) "Da - Scha", (35 % Nikotin) (198)
- 4) "Enag" (291)
- 5) "Epro" (291)
- 6) "Exodin" (Fa. Schering - Kahlbaum, Berlin) (73, 291)
- 7) "Floraevit" (4 % Nikotin) (47)
- 8) "Flux" (4,7 % Nikotin) (229)
- 9) "Hercynol" (Hersteller unbekannt) (73)
- 10) "Jofuro1" (10 % Nikotin) (11, 291)
- 11) "Lucifer" (Nikotin-Räucherpulver, Hersteller: E. Lutz, Stuttgart - Obertürkheim) (286)
- 12) "Lucifer" (Nikotin-Spritzmittel) (157)
- 13) "Machorka" (198)
- 14) "Nico - Fume - Liquid" (40 % freies Nikotin in Wasser) (76)
- 15) "Nicotinum purissimum" (Merck) (292)
- 16) "Nicotin" (95 - 98 % Nikotin, Hersteller unbekannt) (73)

- 17) "Nicotin" (95 - 98 % Nikotin, Hersteller: O. Stühler, Erbach/Rheingau) (73)
- 18) "Nicotina" (198)
- 19) "Nikoflor, Staub" (Stäubemittel gegen Blattläuse) (157, 286)
- 20) "Nikoflor, flüssig" (Spritzmittel in 1,5 %iger Lösung (157, 286)
- 21) "Nikopren" (291)
- 22) "Nikotin" (Marke Winzerfreund, ca. 20 Jahre altes Präparat) (309)
- 23) "Nikotinsulfat" 40 %, Marke "Hansa" (157)
- 24) "Nikotox 20" (20 %iges Spritzmittel) (286)
- 25) "Novotoxin" (11)
- 26) "Parasitol" (Fa. Schacht, Braunschweig) (73, 198)
- 27) "Parasitol Erdflorpulver Schacht" (5 % Nikotin) (157, 286)
- 28) "Pflanzenwohl - Spritzlösung" (Fa. Beyroth, Berlin-Marienfelde) (73)
- 29) "Peksin" (291)
- 30) "Radikal - Räucherstreifen" (157)
- 31) "Silesia" (Pulver und Spritzmittel, Hersteller: Güttler & Co., Hamburg-Wilhelmsburg) (157, 286)
- 32) "Vasomol" (nikotiningetränkte Stoffstreifen zum Anzünden) (198, 280)
- 33) "Venifon" (291)
- 34) "Weinbull's 10 % Nikotin-Extrakt" (3)

Beim Studium der Vergiftungsfälle zeigt sich, daß weit mehr nikotinhaltige Insektizide, als hier angeführt werden konnten, in Gebrauch waren, z.T. wurden sie selbst zubereitet.

Nach Klimmer (157) wird das Nikotin als nichtpersistentes Kontaktinsektizid in Form von Spritz-, Stäube- und Räuchermitteln benutzt. Alle Präparate sind starke Gifte. Nach Römpf (286) sind verstäubte oder verspritzte Nikotinmittel gleichzeitig Fraß- und Berührungsgifte.

Um vor allem Kinder und Jugendliche vor starken Giften zu schützen, gibt es eine staatliche Regelung über den Handel damit

und genaue Vorschriften zur Kennzeichnung der Abgabebehältnisse (272). Schädlingsbekämpfungsgifte dürfen nur mit genauer Gebrauchsanweisung und einer Belehrung über eventuelle Gesundheitsschäden bei unvorsichtigem Gebrauch verkauft werden. Z.B.: "Vorsicht! Nur zur Schädlingsbekämpfung nach Gebrauchsanweisung. Mißbrauch verursacht Gesundheitsschäden! Nicht zusammen mit Lebensmitteln oder Futtermitteln lagern!" Zusätzlich ist das Totenkopfzeichen je nach der Abteilung des Giftes in der entsprechenden Farbe hinzuzufügen (151).

Das Mindestalter für "Giftempfänger" beträgt heute 18 Jahre, 1938 war es 14 Jahre.

Die Abgabebehältnisse müssen fest und dicht verschlossen sein, und Pflanzenschutzmittel dürfen nur in abgabefertigen Packungen verkauft werden.

Alle diese Vorschriften sind relativ neu. Früher gab es derartige Bestimmungen nicht, so daß die hohe Vergiftungsrate durch Verwechslung erklärbar wird.

6. Vergiftungen durch Übermäßiges Rauchen oder Tabakkauen
Da zahlreiche akute Vergiftungen durch Rauchen, vor allem bei Jugendlichen und Kindern, beschrieben wurden (23, 39, 40, 45, 48, 58, 94, 106, 120, 132, 172, 173, 174, 176), erscheint es wichtig, die Resorptionsquote von Nikotin beim Rauchen darzulegen, obwohl dieses Gebiet eigentlich der chronischen Vergiftung angehört.

Kuschinsky und Lüllmann (169) sind zwar der Ansicht, daß durch Rauchen die letale Dosis von ca. 50 mg Nikotin nicht erreicht werden kann, weil die Entgiftung in der Leber ungemein rasch erfolgt, dagegen sprechen aber Vergiftungsfälle mit z.T. tödlichem Ausgang. Außerdem ist der jugendliche Organismus gegen Nikotin weit empfindlicher (168, 242), so daß für den Erwachsenen noch völlig harmlose Dosen, bei diesem schon alarmierende Symptome hervorrufen können.

Erwähnenswert ist der Ausnahmefall eines 10jährigen Mädchens,

das regelmäßig und mit großem Genuß Zigaretten und Pfeife rauchte, ohne jemals irgendwelche Intoxikationssymptome zu zeigen (270).

Nach Uettel (256) wird beim Zigarrenrauchen hauptsächlich basisches Nikotin frei, das mit dem Speichel verschluckt und in der Leber entgiftet wird, während im sauren Zigarettenrauch Nikotinsalz (Acetat) als festes Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 0,2 bis 0,3 μ in der Lunge resorbiert wird und unter Umgehung der Leberpassage direkt in Herz und Kreislauf gelangt.

Die Nikotinverteilung beim Rauchen ist folgende:

in die Atemwege gelangen mit dem Hauptstrom	25 %
in der Glühzone verbrannt werden weitere	25 %
und in den Nebenstrom, also in die Luft,	
gehen die restlichen	50 %

Über.

Preiß (275) unterscheidet noch zwischen Zigarren und Zigaretten:

<u>Zigarren:</u> Hauptstrom	10 - 15 % Nikotin, (20)
(Zigaretten)Nebenstrom	25 - 40 % " , (40)
zerstört	50 % " , (25-30)
Anreicherung im Stumpf	5 - 10 % " , (2-5)

Bei Larson, Haag und Silvette (184) findet sich eine Tabelle über die Nikotinabsorption aus dem Hauptstromrauch von Zigaretten, in der die von verschiedenen Autoren ermittelten prozentualen Werte beim Mundrauchen (Paffen) und beim Inhalieren angegeben sind.

<u>Autor</u>	<u>Mundrauchen</u>	<u>Inhalieren</u>
Biederbeck (24)	ca. 27	
Lehmann (189)	ca. 10	ca. 80
Baumberger (17)	66,7	88
Heinz (131)	17,5	87,5
Wenusch (232)	8,3	50 - 85
Winterstein u. Aronson	2,5 - 11,5	7 - 35 / 2 sec.

<u>Autor</u>	<u>Mundrauchen</u>	<u>Inhalieren</u>
(244)		100 (verzögert)
Pyriki (278)	4 - 5	84 - 95
Sodnar, Nagy u. Dickmann (30)	60	93
Pierce (269)	78,5	95 (tief)
Jenusch (333)	5 - 10	50 (mittel)
		85 - 100 (excessiv)
Pyriki (279)	5	66 (schwach)
		68 - 76 (mittel)
		84 - 95 (tief)
Hillsmann (zit. v. 116)	ca. 12	ca. 90
Greenberg, Lester u. Haggard (111)	4 - 45	96 - 98
J.A.N.A. 130 (146)	67	88
Laskowski (135)		

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, variieren die Werte ungemein stark, besonders beim Mundrauchen. Errechnet man den Durchschnitt der angegebenen Zahlen, so ergibt sich für das Mundrauchen eine Absorption von 28,25 % Nikotin des Hauptstromrauches und beim Inhalieren 83,36 %. Dabei erscheint der Wert für das Mundrauchen zu hoch zu liegen, wenn man bedenkt, daß die resorbierende Fläche des Mundes im Verhältnis zu derjenigen der Lunge ungleich kleiner ist.

So stimmen auch die jüngsten Angaben (169, 291) mit den Werten von Pyriki (279) überein, der beim Inhalieren noch die Tiefe der Inspiration berücksichtigt.

Bogen (33) setzt außerdem noch die Rauchgeschwindigkeit in Beziehung zur Nikotinresorption:

- 1 Zigarette in 10 Minuten : 0,2 mg resorbiert,
- 1 Zigarette in 5 Minuten : 2,0 mg resorbiert,
- 1 Zigarette in 2 Minuten : 6,5 mg resorbiert.

Nach Lickint (198) ist der Rauchvorgang eine Art trockener Destillation, bei der sich der nicht verbrannte Teil des Nikotins

an der Verkohlungs- und Glimmzone verflüchtigt und jeweils an kühleren Abschnitten niederschlägt, sodaß sich im Stummel erheblich mehr Nikotin befindet als vorher. Nach Habermann und Ehrenfeld (117) erhöht sich der Nikotingehalt im Zigarrenstumpf um mehr als das Dreifache, und Thoms (213) gibt ihn mit 40 % des Gesamtnikotins an. Bei Preiß (275) sind es nur 5 - 10 %.

In Zigarettenstummeln ist angeblich weniger Nikotin enthalten, weil der größte Teil in den Rauch übergeht, was darauf beruht, daß Zigarettentabak sauer ist (198). Der entsprechende Wert von Preiß (275) mit 2 - 5 % bestätigt diese Aussage.

Völlig abweichend dagegen ist die Angabe von Geßner (100), daß Zigarren- und Zigarettenstummel bis zu 80 - 90 % des Gesamtnikotins enthalten können.

7. Vergiftungen durch "Passivrauchen"

Es wurden zahlreiche Fälle berichtet, bei denen Kinder durch Einatmen nikotinhaltiger Luft (z.B. Aufenthalt in einem verräucherten Zimmer) zu Schaden kamen (32, 36, 81, 125, 154, 290, 305, 317). Dabei wird die Nikotinwirkung u. a. reflektorisch über sensible Reizempfänger ausgelöst. (270).

8. Vergiftungen durch Tabakessen

Die häufigsten Nikotinvergiftungsfälle bei Kindern entstehen heutzutage durch Essen von Zigaretten oder anderen Rauchwaren und ihren Abfällen (11, 25, 26, 31, 41, 43, 55, 56, 62, 68, 115, 139, 175, 191, 198, 202, 208, 210, 212, 255, 258, 259, 287, 289, 298, Fälle der Kinderkliniken Berlin-Charlottenburg und - Moabit und des Krankenhauses Westend). In der Form von Tabak genossen ist Nikotin viel weniger

toxisch als man erwarten könnte, obwohl schon eine Zigarette bis zu 30 mg (bei 3%igem Tabak) Nikotin enthalten kann. Offensichtlich ist die Magenabsorption von Nikotin aus den soliden Tabakpartikeln verzögert, sodaß das durch das zuerst absorbierte Nikotin ausgelöste zentrale Erbrechen den restlichen Tabak hervorbringt bevor eine toxische Dosis absorbiert werden kann (350, 354).

Da der Nikotingehalt in den verschiedenen Tabaksorten unterschiedlich hoch ist, - er schwankt sogar bei ein und derselben Sorte innerhalb einer Ernte- ist es außerdem schwierig anzugeben, wieviel Nikotin aufgenommen wurde.

Das Nikotin ist im Tabak an organische Säuren gebunden. Saurer Tabak enthält also mehr Nikotin (198).

Die frischen Tabakblätter enthalten nach Geßner (100)

0,6 - 9 % Nikotin, Volle (354) gibt 0,5 - 8 % an. Rauchtobak entsteht durch mehrere Arbeitsprozesse. Als erster findet das Trocknen der Blätter statt. Anschließend folgt der Fermentationsprozeß, das ist eine Art Gärung, die zu Nikotinverlust führt (198). Nach Geßner (100) enthält der deutsche Normaltabak durchschnittlich ca. 0,5 % Nikotin, sog. nikotinfreier Tabak 0,08 %. Volle (354) gibt den Nikotingehalt von Zigarettentabak mit 1,5 % (0,7 - 3 %) an. Pfeifen-, Kau- und Schnupftabake enthalten weniger Nikotin, da sie zweimal fermentiert wurden. Durch sog. Darren, d.h. erneute Trocknung fermentierten Tabaks, läßt sich eine weitere Nikotininminderung erreichen (198).

Angaben von Lickint (198):

Pfeifentabak: 0,6 - 0,83 % (feinster Goldshag 2,01 %),

Europäischer Zigarrentabak: 1,09 - 3,12 %,

Importierte Havanna - Zigarren: 1,1 - 2,42 %,

Zigarettentabak: 0,86 - 3,1 %,

Schnupftabak: 0,38 - 1,13 %,

Kautabak (162, 249): 1,9 - 4,8 (?) %.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß billige Tabaksorten meist nikotinreicher sind, da sie schlechter fermentiert wurden (198). Rominger (287) gibt den Nikotingehalt einer normalen Zigarette von 1 g Gewicht mit 12 - 15 mg ~~an~~, den einer nikotinarmen mit 6 - 8 mg und den einer "nikotin-freien" mit 1 mg an. Die entsprechenden Werte bei einer Zigarre von 10 g Gewicht lauten: 120 - 150 mg, 60 - 80 mg und 10 - 20 mg. Die modernen nikotinarmen Zigaretten enthalten nach Schievelbein (291) zwischen 0,8 und 3 mg Nikotin.

XI. Tabellarische Zusammenstellung von 159 Vergiftungs-
fällen durch Nikotin bei Kindern und Jugendlichen.

(Die mit ^{*)} gekennzeichneten Fälle weisen darauf hin,
daß eine nicht näher angegebene Anzahl von Personen
betroffen ist)

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
1-2	1633	Helwig	Brüder	Pfeifenwette: 1. rauchte 17 Pfeifen 2. rauchte 18 Pfeifen	fielen "wie vom Schlag getroffen" um	1. schwarze Hirnhäute 2. Kleinhirn ge- schrunpft u. schlaff, "wie mit blauer Spinn- webe überzogen"	1. Tod sofort 2. Tod nach weni- gen Stunden
3-5	1793	Murray	Kinder	Kopf gegen Läuse mit Salbe aus Schnupftabak und Butter eingerieben	der Intoxikation		Genesung
6	1816	Hall	19 J. ♂	lernte 2 Tage lang das Pfeiferauchen	plötzl.: Ohnmacht, Er- brechen, Kopfschmerz, Stupor, Dyspnoe, Cyanose, Anisokorie, Spastik nach Therapie: Erbre- chen, Schlaf 2. Tag: Orthostasesyndrom, Kopf- u. Augen- schmerzen, Somnolenz, braun belegte Zunge, kalte Extremitäten, blutunterlaufene Augen, Dyspnoe längere Zeit: Obstipa- tion	Aderlaß (aus A. tempo- ralis), Brechmittel: (Ipecacuanha, Laxans 2. Tag: kl. Aderlaß, Blasenpflaster auf Stirn, Senfteig um die Waden	langsame Besserung in 4 Tagen
7-9	1829	Barkhausen	1. 12 J. ♀ 2. 18 J. ♀ 3. 18 J. ♀	je 2-3 Tassen Milch- kaffee getrunken. Die Bohnen waren durch Tabak verunreinigt	1. Schwindel, Übelkeit, Erbrechen 2. Schwindel, Kollaps, gerötete, kühle Wan- gen, pulsierende Carotiden, Hals- venenstauung,		Genesung

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
10	1839/ 40	Merriam	Kind	starke Tabakkochung gegen Ringwurm der Kopfhaut	Mydriasis, Pupillenstar- re, Dyspnoe, Bradykardie, Bewußtlosigkeit, klon. Krämpfe, Opisthotonus 3. Schwindel, Übelkeit, Tremor, schmutzig-blei- che Gesichtsfarbe, Dys- pnoe, Tachykardie, klop- fende Carotiden, Trok- kenheit und Kratzen im Hals		Tod
11	1852/ 53	Weeks	7 Tage Kind	2 Esslöffel Wasser mit Tabakrauch per os		nach 8 Stdn.: künstl. Beatmung für 5 Stdn. Sekt.: Lungen u. li. Herz: Blutfülle re. Herz: blutleer Magen: dunkel verfärbt	Tod nach 13 Stdn.
12	1854	Moschka	10 Wochen Kind	Vater steckte zur Be- ruhigung Tabak in den Mund			Tod nach 2 Tagen
13	1861	Fonssagrives u. Besnou	Soldat	Suizid mit Fläschchen Nikotin			tot gefunden
14	1864	Scott	17 J. ♂	kaute fast eine Unze (30 g) Limerick-Roll- Tabak und verschluckte den Spöchel	erste Erscheinungen nach 3 Stunden Nach 30 Stdn.: Bewußt- seinsverlust, Krämpfe	Sekt.: Blutfülle der Organe, Gastritis Herz: groß, schlaff bläß	Tod nach 5 Tagen

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
15-17	1865	Krüger	Kinder	gegen Favus Tabakpulver auf den Kopf gestreut	schwere Intoxikation bei zwei Kindern	Hirngefäße: erweitert blutüberfüllt, extra- vasales Blut zw. Hemis- phären	1. schneller Tod vor Ankunft des Arztes 2.+3. Genesung
18-19	1867	Borsarelli u. Agostino	Kinder ♂ + ♀	Stiefmutter zerstampfte 1/3 des Kopfes einer alten Tonpfeife und mischte das Pulver mit Weißwein; Getränk gegen Unwohlsein	♂ : Bauchschmerzen, Übelkeit, später Unruhe		♂ : morgens tot im Bett ♀ : gesund
20	1868	Bost. M. & S. J.	Kind ♀	Vater applizierte In- holt eines stinkenden Pfeifenstiels auf eine Lippenwunde	sofortige Intoxi- kation		Tod nach wenigen Stunden
21	1868	Evans	7 J. ♂	Federmesserspitze voll abgekratzter Masse aus Tabakspfeife mit etwas Öl auf Hautwunde gegeben	der Intoxikation		Genesung
22	1868	Lawderer	Schwangere	nahm Pfeifensaft per os als Abortivum	heftige Krämpfe auch beim Kind		Tod
23	1870	Blatin	14 J. ♂	wegen Zahnschmerzen 15 Zigaretten geraucht			Tod

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
24*)	1873	Leipziger Apotheker Zeitung	Kinder	aus Scherz Tabak in Früchten gegeben			Tod
25	1875	Morgan	4 J. Kind	trank Wasser aus Brunnen, in dem Paket Rauchtabak gelegen hatte	Symptome, die nicht zur Nikotinvergiftung paß- ten und: Krämpfe		Tod nach 4 Tagen
26	1877	Carter	Knabe	Kettenraucher			plötzl. Tod
27	1877	Pharm. Journ.	3 J. Kind	1 Std. lang mit altem Pfeifenrohr Seifen- blasen gemacht			Tod nach 3 Tagen
28	1877	Thomas	3 J. Kind ♂	mit gebrauchter Tabaks- pfeife Seifenblasen ge- macht	Erbrechen, schlaffe Muskulatur, Blässe		Tod
29	1877	Valentin	Kind	Mutter blies Tabak- nispulver ein			Tod
30	1878	Drug.Circ. Chem.Gaz.	7 J. ♂	machte Seifenblasen mit sauberer Tabaks- pfeife, zerbrach sie und bekam alte, schmutzige aus Holz	Erbrechen, Krämpfe		Tod
31*)	1878	Reil's Journal	Kinder	Verschlucken von Tabak- soft oder Schmergel aus Pfeifen	der Intoxikation		keine Angaben
32	1879	Bryden	Knabe	kaute Tabak			Tod

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
33	1881	Classen	Bauernknecht	betrunkene Kollegen gossen Pfeifensaft in seinen Schnaps			Tod
34	1882	Med. Chir. Cbl.	3 J. ♂	mit Vaters Pfeife Seifenblasen gemacht	der Vergiftung		Genesung
35	1882	Med. Gazette	18 J. ♀	Klystier mit Abkochung v. 3 Drachmen (= 11,25 g) Tabak	nach 1/2 Std.: Ohnmacht, Übelkeit nach 1 Std.: Kollaps, kalter Schweiß, Erbrechen, Zuckungen	Sekt.: Herz sehr schlaff, Blut dunkel und flüssig	Tod nach 1 1/2 Stdn.
36	1885	Hare	Kind, ♀	Mutter gab auf Lippenwunde Öl eines Pfeifensstiels	heftige Krämpfe		Tod nach wenigen Stdn.
37	1885	The Lancet	Kind ♂	rauchte Tabak	der Vergiftung		keine Angaben
38	1889/90	Broomhead	13 J. ♂	erstmaliges Rauchen "dunkler" Zigaretten		Sekt.: Hirnventrikel voll geronnenen Blutes	Tod
39*)	1897	Étienne	Säuglinge	Mutter Tabakarbeiterinnen, Intox. durch Muttermilch	der Vergiftung	Besserung bei Übergang auf Flaschenmilch	u.a. 8 Todesfälle
40	1897	The Lancet	Kind ♂	excessives Zigarettenrauchen	der Vergiftung		keine Angaben
41	1901	Hawkes	2 J. ♀	Kind hatte Finger in Tabaklösung gesteckt und abgelutscht (Vater Gärtner)	rosiges Gesicht, Körper heiß, Mydriasis, Bewußtlosigkeit, schlaffe Muskulatur, Puls schwäche	Brechmittel (Ipecacuanha-Wein), Wasser mit Brandy, warme Milch	am nächsten Tag o. B.

Nr.	Dat.	Autor	Alter Geschlecht	Ähnliche Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
42	1902	Bourignon	5-6 J. ♀	Vater rauchte in der Wohnung	Erbrechen, belegte Zunge	Vater stellte Rauchen ein	Genesung
43	1902	Broughton	12 J. ♂	rauchte	Tachykardie (Steige- rung um 20 %)		Genesung
44	1903	The Lancet	Kind ♂	kaute unauffällig Tabak	der Vergiftung		keine Angaben
45	1906	Bleasdale	2 J. ♂	geg. Würmer Klystier mit 15 g Tabak	Bewußtlosigkeit, Puls- losigkeit, Apnoe, Mydri- asis, Pupillenstarre später: Erbrechen, star- ke Mattigkeit	künstl. Beatmung ca. 1 Std. lang, Reini- gungsklystier mit Sei- fenwasser, anschlie- ßend Brandy rectal	Erholung nach 3 Stdn.
46-47	1906	The Lancet	2 Jungen	hatte man dazu gebracht, Kautabak zu essen			keine Angaben
48	1908	The Lancet	Junge	rauchte ca. 50 Ziga- retten / die	der Vergiftung		keine Angaben
49	1909	Lemaire	Kind 2 J.	hatte Tabakkochung getrunken			Genesung
50	1909	Lemaire	Kind 1 J.	zufälliges Verschlucken 1 Zigarette (ca. 2 mg Nikotin)	nach 4 Stunden: kalter Schweiß, Übelkeit, Er- brechen, Diarrhoe	symptomatisch	am nächsten Morgen o.B.
51	1910	Kassowitz	Neugebore- nes (24 Std.)	lag im Bett der stark Zigaretten rauch- enden Mutter	Cyanose, Apathie	in rauchfreies Zimmer gebracht	Genesung
52	1912	Ehrnrooth	Kind 6 J.	Tabakinfusklästler		Sekt. Hirnhypertonie, Hämorrhag. Gastritis	Tod

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	andere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
53	1913	Fulpius	14 J. 	Vater machte auf Rat e. Nachbarin geg. Oxyuriasis Klystier aus 5 g Virgini- natabak (9 Std. in kal- tem Wasser eingeweicht, gefiltert) ca. 3-4 mg Nikotin	sofort: Bauchschmerzen, Bewußtlosigkeit, Erbre- chen, Diarrhoe, Blässe, Lippenyanose, Puls- schwäche, Arrhythmie, kalte Extrem., tonische Krämpfe später: Stupor, Hyper- reflexie, schleimig- galliges Erbrechen, Sali- vation, Kopfschmerzen, Schwindel 2 Tage lang: Husten, Schnupfen	Kamillentee, Einläufe mit warmem Wasser u. schwarzem Tee	Genesung nach ca. 3 Tagen
54	1913	Garvin	6 1/2 J. 	Tabakklystier aus 360 g Wasser u. 1 1/2 Tee- löffel Rauchtobak	Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, 20 Min. lang Krämpfe, Kollaps		Tod nach 45 Min.
55	1913	Nacelstam	6 J. 	Mutter gab auf Rat der Hebamme geg. Urter Klystier aus 2-2,5 g Tabak	kurz danach: Unruhe, kal- ter Schweiß, Krämpfe	Kal-Sekt.: Hirn: blut- reich, Bronchialdrü- sen etwas geschwol- len mit kl. käsigen Herdern. Magenschleim- haut, mittleres Ileum u. Colon stellenweise blutig punktiert, Follikel stark hervor- tretend, Nierenparen- chym leicht entzündet chem. Analyse: Nikotin!	Tod nach 1 1/2 Std.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
56	1914	Reynolds	5 Mon. ♂	Mehrmalige Gabe von mit Tabak verunreinigter Milch (Gäste hatten im Rausch Tabakreste ins Milchgefäß geschüttet)	5 Std. nach 1. Gabe: mehrmaliges Erbrechen 9 Std. nach 1. Gabe: Cyanose, Kollaps, kal- ter Schweiß, kalte Ex- trem., Mydriasis, fi- brilläre Gesichtszuk- kungen, Pulschwäche, Arrhythmie, RR ↓, Dysp- noe mit inspirator, Stidor, Apnoe, Puls- losigkeit	Atropin, Strychnin, Brandy, Epinephrin, Kaffee rect., äußerl. Wärme, Nogenspülung, kunstl. Beatmung. Post mortem: Haut zeigte sofort rote Flecken v. 10 Cent his 1/2 Dollar-Größe	nach anfänglicher Besserung Tod ca. 13 1/2 Std. nach 1. Applikation
57	1918	Deacon	jünger Soldat	zur Dienstuntauglich- machung 2 Toscani ein- geweiht und in Achsel- höhlen geschoben	der Vergiftung		Genesung
58	1919	Descimiro- vics	19 J. ♂	ab mindestens 25 g Tabak zum Mehdiens- entzug	Mydriasis, Pupillen- stare, Erbrechen, Kom- atolawaise tetan. Krämpfe, später Cheyne- Stokeache Atmung	Sekt.: Hyperämie des Gehirns, Blut dunkel, Hämorrhagien im Darm	Tod in 24 Std.
59	1919	Schacht	Kinder u. Stuglinge	Passivrauchen durch rauchende Väter	der Vergiftung		Genesung
60-62	1919	Mc Nally	7 J. ♂	Hustensaft verwechselt mit 31,55 %ig nikotin- haltigem Insektizid, 1 Schnapsglas voll ge- nommen	tat noch 18 Schritte und fiel um, tot		Tod in weniger als 5 Minuten
	1920		Hausmädchen	Suizid nach Alkoholge- nuß mit 28,6 %ig nikotin- haltigem Insektizid		Sektion u. chem. Ana- lyse durchgeführt	Tod

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
	1921		Mädchen	unter mysteriösen Umständen tot gefunden		Sek.: ergab Nikotinvergiftung u. kürzl. Abort chem. Analyse: Nikotin	Tod
63	1923	Fürbringer	2 J. Kind	hatte an väterlicher Pfeife gesogen	der Vergiftung		Tod
64	zw. 1923 u. 33	Franke u. Thomas (1936)	3 J. ♂	spielte in der Küche und trank in unbeschuttem Moment Flöschke nikotinhaltiges Insektizid aus			Tod nach wenigen Minuten
65	1924	Ochsenius	2 1/2 J. ♂	aß mindestens 2 Zigaretten im Wohnzimmer, von Mutter entdeckt	unstillbares Erbrechen, Blässe, halonierte Augen	Magenspülung mit Tanninlösung, Tabakmengen entfernt, Bettruhe	Genesung
66	1924	Rominger	4 J. ♂	verschluckte Schnupftabak			Tod
67	1924	Rominger	15 J. ♂	verschluckte Kautabak			Tod
68-69	1924	Weill, Dufourt et Delore	10 J. ♀ 12 J. ♀ Schwestern	Kopfhaut wegen Ungeziefers mit Nikotinlösung eingerieben	nach einigen Stunden: Kollaps, Erbrechen, Diarrhoe, Cyanose, Methämoglobinämie (keine Anilinverunreinigung!)		Genesung nach 1 Tag
70	1925	Deloraine	14 J. ♂	20 Zigaretten geraucht			Tod
71	1925	Flachs	2 Tage, Säugling	Vater trug ihn ca. 20 Min. lang rauchend auf dem Arm	nach 1 Std.: Blässe, Cyanose, schlaffe Muskulatur, Pulsschwäche, verlangsamte Pupillenreaktion, Dyspnoe		Erholung nach 10-12 Std.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	Ursache Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
72	1926	Gladstone	16 Mon. ♂	durfte zur Belustigung der Eltern alte, schmutzige Tabakspfeife in den Mund nehmen und Rauchen vorgeben	1 Std. später: Unruhe, Blässe, Fieber, später: heftiges Erbrechen		Genesung am nächsten Tag
73	1926	Halton	Säugling	Mutter rauchte während der Stillzeit	4 Wochen lang Erbrechen	Tabakabstinenz der Mutter	Genesung nach 1 Monat
74	1926	Jones u. Morris	Kind ♀	energische Einreibung v. Rumpf u. Extremitäten mit Mischung aus Schreibtinte u. Resten alter Tabakspfeife durch die Mutter geg. Ringelflechte mit Erbrechen	blasse, kalte Haut, Bradykardie, Dyspnoe, inspirator. Stridor, getrübtes Sensorium, Würgen	Abseifen mit heißem Wasser brachte sofortige Besserung	Genesung am nächsten Tag
75*)	1927	Barber	Säuglinge	Mutter rauchte während Stillzeit	der Vergiftung		Genesung
76	1930	Strubell u. Harkort	9 J. ♂	Privatstunde bei stark Pfeife rauchen dem Lehrer	Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Bewußtlosigkeit, einige Tage Schwäche mit Unwohlsein		Erholung nach einigen Tagen
77	1932	Regenbogen	15 J. ♂	entzündete "Vasomol" geg. Ungezeifer (mit Nikotin getränkte Stoffstreifen)	plötzl. Schwindel, Übelkeit, Erbrechen	O ₂ -Leitung	symptomfrei nach wenigen Stunden
78	1933	Joos u. Wolf	15 J. ♂	bestrich 3 Tage lang Treibhauspflanzen mit "Parasitol" (5% Nikotin), wahrscheinl.	1 Std. nach Arbeitsende: Kopfschmerzen, Schwindel, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe,	warne Packungen, 5 cm Coramin i. V., gleichzeitig i. m., Atropin 0,5 mg s.c.	nach 3 Tagen o.B.

Nr.	Jahr	Vollst.	Geschlecht	Anamnese der Applikation	Symptome	Pathogenese ev. Sektion	Ausgang
				Hautresorption über Hände	später: Blässe, Cyanose, kalte Extremitäten, feuchte Haut, Unruhe, getrübbtes Sensorium, anfallsweise klon. Krämpfe, Hypothermie (35,4° C rectal), flache, schnelle Atmung, Extrasystolie, lautes Systolikum über Mitralis, kleiner Puls, Hyperreflexie, pos. Pyramidenzeichen, Glykaurie (2,4 %)		
79	1933	Lami	3 J. ♀	versehentliches Trinken v. 1 Schluck 9 %ig nikotinhaltigem Insektizid		Sekt.: asphyktische Veränderungen, intra- u. subtile Suffusionen, Stauung v. Hirn u. Hirnhäuten, Hyperämie v. unterem Ösophagus, Magen, Lungen, Leber u. Nieren	Tod innerhalb 1 Stunde
80	1933	Lockhart	Mädchen	arbeitete bei Nikotin-Insektizidherstellung. 2 Drachmen (ca. 7,5 ccm) e. 95 %igen Nikotinlösung über Pulloverärmel verschüttet, sofort Ärmel hochgerollt u. Arme heiß abgewaschen	nach 20 Min.: Kollaps, Blässe, kühle Haut, Aphasie, kleiner Puls	Nachweis von Nikotin im Urin 3 Tage später	Besserung nach ca. 1 Stunde
81	1934	Hofstätter	Mädchen	verschluckte unbekanntes Menge Kommißtabak	schwere Vergiftung		Genesung

Nr.	Jahr	Author	Alter Geschlecht	andere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
82	1935	Hartung	1/20. Kind	befand sich in einer Stube voller Ziga- rettenrauch	starker Tremor	Rauchverbot im Zimmer	Genesung
83	1935	Trueman	Kind	Passivrauchen		Rauchverbot beider Elternteile	Genesung
84	1936	Greiner	3 Wochen Säugling	Mutter rauchte während der Still- zeit	Unruhe, Erbrechen, grün- liche Stühle (3-4 x/die), Koliken, Inappetenz, Blä- se, eingesunkene Fonta- nelle, Miosis, Schlaflo- sigkeit, Krämpfe, Obsti- pation, Harnretention, Fieber (Exsikkation), Ge- wichtsverlust	Mutter: Rauchverbot Kind: häufige Brust- mahlzeiten, kalter Tee mit Zucker	Besserung nach einigen Tagen
85	1936	Lockhart	Kind	aß Zigaretten			Genesung
86	1937	Beeman u. Hunter	16 J. ♀	Suizid mit "Black Leaf 40" (40 %iges Nikotinsulfat)			Tod innerhalb 10 Min.
87	1937	Boehncke	Kleinkind	Passivrauchen			Genesung
88	1937	Déris	9 J. ♂	Mutter gab auf Rat e. Nachbarin geg. Würmer Klystier von grobem Tobak, angebl. 1 Fin- gerspitze voll	Bauchschmerzen, noch 5 Min. Diarrhoe, Er- brechen	<u>Sekt.:</u> Blutfülle in Hirnhäuten, Leber, Lun- gen u. Nieren, blutiger Schleim in Trachea. Darm unauffällig! Chem. Analyse: 720 mg Nikotin!	Tod nach 20 Min.

Nr.	Jahr	Name	Geschlecht	Anamnese	Symptome	Therapie	ev. Sektion	Ausgang
89	1937	Pharm. Ztg. 4 J. ♂		trank aus Flasche mit Nikotinlösung zum Bäumespritzen				baldiger Tod
90	1937	Völk. Beob.	Mädchen	Mord mit Resten e. Nikotinpräparates				Tod
91	1937	Willis	5 J. ♂	geg. Würmer Klystier mit 60 cm starken Tabakextraktes	sofort: heftiges Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Tachykardie, Dyspnoe, Kollaps, verlangsamte Pupillenreaktion, Anisokorie, Hyporeflexie	Coffein u. Darmspulungen		Erholung nach 1 Std.
92	1937	Myckerheld Bisdorf	6 Wochen Kind	stillende Mutter rauchte ca. 20 Zigaretten / die	Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardie, Kreislaufstörungen	Nachweis v. Nikotin in der Milch, als Roussin'sche Nadeln		Genesung
93	1938	Kobro	18 J. ♂ (Gärtnerlehrling)	7 1/2 Std. im Treibhaus ca. 400 l 2 %ige Nikotinsulfatlösung verstäubt	plötzl.: Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Krämpfe mit Apnoe u. Cyanose, später: erst Brady-, dann Tachykardie, Hyporeflexie, wechselnde Anisokorie, Hyperglykämie, Leukocytose mit Linksverschieb. Hyperkalziämie u. Hypokaliämie			nach 2 Tagen aus stat. Beobachtung entlassen
94	1938	Lepp	Säugling	Mutter rauchte schon während der Schwangerschaft 20-30 Zigaretten/die, stellte dies nur einige Tage um Geburtstermin ein	Schwächeanfälle mit Blässe und Lippencyanose, Störung der Herzstätigkeit, Dyspnoe, starke Miosis	Mutter Rauchverbot		Genesung

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
95	vor 1939	Lickint	1 1/2 J. Kind	aß Zigarette, die es unter dem Tisch ge- funden hatte	Bewußtlosigkeit, 2 x Er- brechen, dann Erwachen		Genesung
96- 100	1939	Geflings	5 Kinder	Essen von rohem Lattichsalat, der mit Nikotinsektizid ge- sprengt worden war	Erbrechen	Nikotin in Salat- resten u. Erbrochenem nachgewiesen!	Genesung
101	1939	Mattei	Kind	Zigaretten gegessen			Genesung
102	1939	Notuscheck	Kind	scherzweise Tabak in einer Kartoffel be- kommen			Tod
103	1939	Price	8 J. ♂ (Negerin)	gewaltsam v. einem Neger "Black Leaf 40" eingebläst (vor- her reichlich geges- sen!)	Übelkeit, Schlafsucht später: Stupor u. Krämpfe im Wechsel, Fieber (39,5 C), Tachykardie, Leuko- cytose, erhöhter Liquor- druck (40 mm Hg), erhöhte Zellzahl im Liquor (169/ mm ³ Lymphe), Miosis, Hypo- reflexie, Dyspnoe, Puls- schwäche, fibrilläre Zuckungen	Heusarzi: Chloroform u. Morphin Klinik: 10 %ige Dextrose i.v. Coramin, Chloral- hydrat Sekt.: leichte Entzündg. im Duodenum, viel Niko- tinsulfat in Leber u. Magen	Tod nach 72 Stunden
104	1939	Strobel	20 J. ♂	Vertrauchen von 42 Zigaretten an einem Nachmittag			Tod
105	1940	Cragg u. Osterberg	4 1/2 J. ♂	wiederholtes Essen von Schnupftabak	plötzl.: Übelkeit, Er- brechen am nächsten Tag: genera-	Sekt.: Herzkammern dilatiert, im Magen 30 cm dickflüssige, gelbe	Tod nach 1 Tag

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
106	1943	Camerer	15 J. ♀	Suizid mit "Floravit" nach Auseinandersetzung mit Vater	lisierte tonische Krämpfe, Dyspnoe, dann Apnoe, Cyanose	Flüssigkeit, Schleimhäute dick belegt, Hirn-ödem Mikrosk.: akute u. chron. Gastritis chem. Analyse d. Mageninhalts: Nikotin	Sekt.: Hyperämie der Organe der gr. Körperhöhlen, zäher, glasiger, nach Fl. riechender Schleim in oberen Luft- u. Speisewegen. Kontraktur d. ges. Dünndarms
107	1945	Axtrup	1 1/2 J. ♂	Zigarette gekaut u. verschluckt, vorher gut gegessen	nach einigen Min.: Erbrechen, Schwindel 1/2 Std. später: Blässe, kalter Schweiß, Unruhe, Tachykardie	Magenspülung (ambulant)	Genesung
108	1945	Axtrup	3 J. ♂	Lutschte am Korken einer Flasche mit Nikotinsektizidlösung	nach 10 Min.: heftiges Erbrechen, Schwindel, Blässe, Tachykardie, Arrhythmie, Extrasystolie am nächsten Tag EKG: Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, negative T-Zacken (4 Tage lang)	Magenspülung nach 1 1/2 Std.	Genesung nach 4 Tagen

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	ndhere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
109	1953	Gyllenswärd u. Nord- bring	18 Mon. ♂	während Besuch bei Großmutter 1/5 Ziga- rette gegessen (ca. 4 mg Nikotin)	Bauchschmerzen nach 1/2 Std.: Blässe, Somnolenz, Erbrechen, Hy- perreflexie, Bradykardie (80/Min.), Arrhythmie nach 3 Std. EKG: sino- auriculärer Block	Magenspülung, 0,03 g Coffein s.c.	am 3. Tag o.B.
110	1953	Oberst u. Mc Intyre	2 3/4 J. ♂	Großmutter mochte gegen Würmer Einlauf aus 1/2 Packg. Bull Durham Tabak auf 1 Tasse Wasser	nach 15 Min.: Erbrechen, generalisierte grand Mal artige Krämpfe, schlaffe Muskulatur, Dyspnoe, Bläs- se, Bewußtlosigkeit, My- driasis, Interkostalmus- kelhähmung, Hyporeflexie, schwache Herzthne, nicht meßbarer RR, Bradykardie (66/Min.), Arrhythmie	O ₂ -Beatmung, i.v. Infu- sion mit Glukose u. Rin- gelösung als Druck- später als Tropfinf., Kalzium-Gluconat in 10 % iger Glukose i.v., Coffein-No-Benzozat 0,22 mg mehrmals	Genesung nach 1 Woche
111	1954	Caussade, Neisann, Pierson	20 Mon. ♂	tironk mehrere Schlucke eines 5 % Nikotin enthaltenden Insektizids	nach 1 Std.: Blässe, Er- brechen kl. Mengen brünn- licher Flüssigkeit, Diarr- hoe, rosiges Gesicht, Tachykardie später: Bewußtlosigkeit, Gynose, Miosis, Dyspnoe, plötzl. Cheyne-Stoke'sche Atmung, Pulschwäche, RR nicht meßbar, Areflexie, nach weiteren 15 Min.: tiefes Coma, generali- sierte schlaffe Lähmung	Mutter gab Milch, die gleich erbrochen wurde, Magenspülung, Infu- sionen mit Serum und Glukose; Coramin, Strychnin, ACTH	3 Std. nach The- rapiebeginn Besserung, 11 1/2 Std. später an- sprechbar, am folgenden Tag o.B.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	Umfeld der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
112	1954	Mc Intyre, Bugiewicz	Kind ♂	verschluckte Zigaretten			Genesung
113	1956	Brugsch	1 J. ♂	kaute 1 englische Zigarette	Kollaps		Genesung innerhalb eines Tages
114	1956 - 63	Moehly, Bonnichsen	2 J. ♂	Unfall		Nikotin-Verteilung im Organismus bei chem. Organanalyse: Blut = 0,11, Leber = 0,07 Niere = 0,04, Magen = 8,1	Tod
115 -116	1958	Bruns	2 Kinder	unter 347 Vergiftungen bei Kindern 2 Fälle durch Nikotin			keine Angaben
117	1958 - 62	Fazekas, Kösa	5 J. ♀	eine Frau gab Nikotin in Schnaps gelöst zu trinken (1-2 Schlucke)	Übelkeit; tat noch einige Schritte und fiel tot um	Sekt.: klarte Todesursache nicht; Mord erst später aufgedeckt	sofort Tod
118	1960	Friedrich-Breuninger	7 1/2 J. ♂	nikotinhaltiges Insektizid per os	Erbrechen, Störung der Herzrhythmus, zeitweise für einige Sekunden totaler Block, Pulschwäche, Krämpfe, bes. der Rückenmuskulatur, Unruhe, Mydriasis, Salivation, kalter Schweiß, Blässe	nach 4-6 Std. stat. Aufnahme: Analeptika, Magenspülung, Chloralhydrat rec., mehrmals Atropin, Chinidin	Erholung am nächsten Tag
119	1960	Monnet, Viola	30 Tage, Säugling (Muselmanne)	Stiefmutter gab angeblich zur Beruhigung einen Mund voll Speichel nach dem Kauen	Dyspnoe, Ersticken, Erbrechen von rosa Schaum aus Mund und Nase (akutes Lungenödem?)		Tod nach 10 Min.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
120	1962	Bild Ztg.	3 J. ♀	Zigarette verschluckt (Stockholm)			Tod nach 4 Tagen
121	1962	Bild Ztg.	1 J. ♂	zerkaute u. verschluckte fast eine ganze Zigarette		sofort Magenspülung	Tod
122	1962	Moore	2 1/2 J. ♂	trank unbekannte Men- ge "Black Leaf 40" aus einer Sprudelflasche, die völlig frei herum- stand	Bewußtlosigkeit, Krämpfe		Tod nach ca. 20 Min.
123	1963	Rengei, Veress	15 J. ♂ (Gärtner- Lehrling) 19 J. ♂	Suizid vor Kameraden mit Nikotin Suizidversuch mit nikotinhaltigem Spritzmittel; wurde bemerkt	S60T : 245E S60T : 95E am Vergiftungs- tage, später 31E	Sektion u. chem. Ana- lyse: Nikotin	Tod nach 10 Min. Genesung nach 7 Tagen
125 -126	1963	Sauerbrei	2 Kinder	Zigaretten gegessen	keine	Magenspülung, dabei Tabakreste entfernt	o.ä. entlassen
127	1963	Berlin/ Krhsh. Westend	21 J. ♀	kombinierter Suizid durch Schlafmittel u. Essen von Zigaretten	nach ca. 20 Std.: tief bewußtlos gefunden, are- flexie, schlaffe Muskulo- tur, Blässe, schwerster Kreislaufkollaps mit um- schriebenen Kreislauf-	Magenspülung, Schockbe- handlung, transthorakale Herzmassage, künstl. Re- atmung, 2 x extracor- porale Hämodialyse	Tod ca. 70 Std. nach Aufnahme des Giftes

Quelle	Geschlecht	der Applikation	Störungen an Extremitäten, Schwitzen, schwere Acidose, maximale Mydriasis, Anurie	ev. Sektion	ausgang
128 nach 1963	Sauerbrei (priv. Mit- teilung)	Kind	keine	keine	keine
129 1963	Berlin/Krths.1 Moabit (2231/63)	1 1/2 J. ♂	2 Zigaretten ge- gessen	keine	sofort Magenspülung, Ein- gabe von Tierkohle (nach 24 Std. im Stuhl Tabak- fäden nachgewiesen)
130 1963	Berlin/Krths.3 Moabit (4425/63)	1 1/2 J. ♂	im Sandkasten 1/2 Zigarette in den Mund genommen, angeblich nichts gegessen	keine	Mutter putzte gleich Zähne u. versuchte Brechreiz auszulösen. Rettungsstelle: Magen- spülung, keine Tabak- reste gefunden
131 1963	Berlin/Kin- derkrhs. Charlotten- burg (624/63)	2 1/2 J. ♂ +	verschluckte ca. 1/2 Zigarette, auch do- von noch Teile ent- fernt	keine	nach 45 Min.: Magen- spülung mit 900 cm 0,5 %iger KMnO ₄ -Lösung, Tabakreste entfernt, 5 Tabl. Kohle
132 1964	Battersby u.a.	20 J. ♂ +	Selbstmordversuch mit "Lock Leaf 40", rief Shennan an, der nach 5 Min. erschien (~ 10 ml reines Alkaloid getrunken, = 1,5 g (!) Nikotinsulfat)	sofort: Leibscherzen, Brechen, Krämpfe, Cyanose nach 1 1/2 Std.: Vooce, völlige Schläffheit, My- driasis, Pupillenstarre, Tachykardie (160/min.), RR: 105/60, hellrote,	10 Min. nach Gifteinnahme: Mund zu Nase Beat- mung, später: Thorax- Kompressionsmethode, O ₂ - Beatmung mit Endotrache- alus, Magenspülung mit 1/10 %iger KMnO ₄ -

Fr. Jahr	autor quelle	alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
133 1964	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (1119/64)	11 Mon. ♂	worf im Wohnzimmer Aschbecher um, als Mutter kam, hatte er Zigarettenstummel im Mund, Mutter konnte Filter u. Tabakreste entfernen	Blässe, Mattigkeit, Übel- keit, nach 2 Std. Tachy- kardie	nach 3 1/2 Std.: Magen- spülung mit 0,5 %iger KNO ₃ -Lösung, Kohle, Me- gacillin; keine Tabak- reste gefunden, Teepause	nach 3 Tagen o.B. entlassen
134 1964	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (1161/64)	1 J, 8 Mon. ♂	während Mutter i. d. Küche, kletterte er auf wohnzimmerisch u. ob ca 1 cm einer lose daliegenden Zigarette	keine	nur Beobachtung	o. B. entlassen
135 1964	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (A 47/64)	1 1/4 J. ♀	5 Min. allein, 2 Zigaretten angebi- sen	keine	Magenspülung ambulant	o. B. gleich entlassen
136 1965	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (224/65)	2 J., 4 Monate ♂	bei Verwandtenbesuch in Anwesenheit aller vom Tisch aus der Packing 1 Zigarette	keine	nach 1 1/2 Std.: Magen- spülung, dabei Tabakfa- sen entfernt, Spülung mit KNO ₃ - u. NaSO ₄ -	nach 1 Tag o. B. entlassen

warne Extremitäten,
später: RR: 70/40, ~~Schlaf-~~
te Lähmung, Lateraldystag-
mus, Salivation
nach ca. 22 Std.: be-
ginrende Zwerchfellkon-
traktionen
nach 24 Std.: wieder an-
sprechbar

Lösung. I.v. Infusion
mit 5 %iger Dextrose,
Benzhexol (Artone®) 20
mg p.os., Digtoxin, Ara-
mine 5 mg i.m., Pethidin
20 mg, Promethazin 10 mg

	Quelle	Geschlecht	der Applikation		ev. Sektion	Verlauf
137-138	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (23/6/65)	1 J., 4 Mon. 2 1/2 J. ♂, ♂	genommen u. daran gekaut, ca. 1 cm gegessen	keine	Lösung, Kohlekompressen, Megacillin	nach 18 Std. Beobachtung o. B. entlassen
139	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (23/7/65)	2 J., 4 Mon. ♂	in unbeobachtetem Augenblick Tabakreste u. Asche gegessen	heftiges Erbrechen	stat. Aufnahme erst nach 9 Std., daher keine Magenspülung, keine Therapie	nach 7 Std. Beobachtung o. B. Entlassen
140	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (484/65)	9 Mon. ♀	auf dem Balkon im Laufstall 1 Zigarettenstummel verschluckt, nicht sicher Tabak gegessen, da Mutter Reste entfernte	keine	keine	nach 1 Tag Beobachtung entlassen
141	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (616/65)	9 Mon. ♀	im Auto während der Fahrt auf Rücksitz allein gegessen (Eltern beide vorn), fand lose Zigarette, aß ca 1/2 (~2-3 mg), Mutter entfernte eingelegte Reste aus dem Mund	keine	Magenspülung, einzelne Tabakkrümel entfernt, 0,2 mg Atropin i.m. 1/2 Amp. Megacillin	am nächsten Tag o. B. entlassen

nr.	Jahr	Autor Quelle	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
142	1965	Berlin/Kinderkins. Charlottenburg (641/65)	1 1/2 J. ♂	ca. 3/4 Zigarette (HB) gegessen (wiederholt.)	keine	Mutter löste digital Erbrechen aus (2 Teelöffel tabakkhaltigen Schleim) nach 1/2 Std. Magenspülung, Tobakreste entfernt, Tierkohle per os, 0,2 mg Atropin i.m.	nach 10 Std. Beobachtung o. B. entlassen
143	1965	Berlin/Kinderkins Charlottenburg (940/65)	1 J., 2 Mon. ♂	in Küche der Großmutter Zigarettenstummel aus Kommode genommen, als 1/2 Zigarette (Lux)	sofort: Erbrechen am nächsten Morgen; leichte Unruhe, Niosis, Dyspnoe Klinik: Niosis, verlangsamte Pupillenreaktion am 2. Tag; o. B.	zu Hause: Milch stat. Aufnahme nach Tag: keine Therapie	nach 4 Tagen stat. Beobachtung o. B. entlassen
144	1966	Berlin/Kinderkins. Charlottenburg (515/66)	1 J., 3 Mon. ♂	allein im Wohnzimmer, als ca 1/2 Zigarette (Lord), von Mutter überreicht	lediglich bei Einweisung Hyperreflexie	nach 2 Std.: Magenspülung, Kohle, Natr.sulf., 1/2 Amp. Megacillin	am nächsten Morgen o. B. entlassen
145	1966	Berlin/Kinderkins. Charlottenburg (347/66)	1 J. ♀	im Wohnzimmer an Zigarettenstummeln gesulst, einer fehlte im Aschenbecher	keine	nach 30 Min.: Magenspülung mit 0,5 %iger KMnO ₄ -Lösung, Tobakreste entfernt, 1/2 Amp. Megacillin, Antidot. univ., Kohletabletten, 1 Teel. Natr.sulf.	nach 24 Std. o. B. entlassen
146	1966	Berlin/Kinderkins. Charlottenburg (301/66)	2 1/2 J. ♀	kaute auf dem Spielplatz an einem Zigarettenstummel gekaut, watschehl. nichts geschluckt	keine	nach ca. 3 Std.: Magenspülung, keine Tobakreste gefunden 1 Amp. Megacillin	nach 24 Std. Beobachtung entlassen

Nr.	Jahr	Autor/ Quelle	Alter/ Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
147	1966	Berlin/Kin- derkhs. Charlotten- burg (866/66)	1 J., 2 Mon. ♂	im Wohnzimmer vom Tisch Zigarette ge- nommen, ca. 1/4 (Lux) verschluckt	plötzlich Schweigsam- keit, sonst keine	nach 35 Min.: Magen- spülung, einige Tabak- krümel entfernt, 20 aufgelöste Kohlekom- pressen	nach 2 Tagen Beobachtung o.B. entlassen
148	1966	Berlin/Kin- derkhs. Charlotten- burg (913/66)	1 3/4 J. ♂	nahm im Wohnzimmer 1 Zigarette aus der Schachtel, brach 1 cm ab u. steckte es in d. Mund, El- tern konnten noch Re- ste herauswischen	keine	nach ca. 20 Min.: Magenspülung, Tabakfa- sern entfernt, 1/2 Amp. Megacillin	nach 1 Tag Be- obachtung o.B. entlassen
149	1966	Berlin/Kin- derkhs. Charlotten- burg (1000/66)	2 J., 1 Mon. ♂	durch Fährlässigkeit der Tante im Wohn- zimmer von 2 Ziga- retten gegessen	keine	nach 40 Min.: Magen- spülung, nur wenige Krümel entfernt	nach 2 Tagen Beobachtung o.B. entlassen
150	1967	Berlin/Kin- derkhs. Charlotten- burg (1189/66)	1 J. ♂	verschluckte im Wohn- zimmer 2 Zigaretten- stummel / 1 Rothändle u. 1 H2) aus Aschbecher auf dem Tisch	keine im Blutbild: Eosino- philie v. 12 %	nach 1 Std. 20 Min.: Magenspülung, beide Stummel entfernt	nach 1 Tag Be- obachtung / ent- lassen / o.B.
151	1967	Berlin/Kin- derkhs. Charlotten- burg (7737/67)	1 J. ♂	Stück einer Zigarette gegessen	keine	sofort: Magenspülung, 1 Amp. Megacillin	am nächsten Tag o.B. entlassen

Nr.	Jahr	Autor Quelle	Alter Geschlecht	nhere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
152	1967	Berlin/Krths. Mobilit (9196/67)	11 Mon. ♂	1 Zigarette gegessen	Erbrechen v. Schleim u. Tabakresten; Spuren v. Eiweiß, einige Erythrocyten im Urin nach 2 Tagen Röntgen-Thorax: vermehrte kleinleckige Zeichnung im re Lungenunterfeld (Aspirationspneumonie?)	nach 2 1/2 Std.: Mogenspülung, Beromycin	nach ca. 3 Wochen o.B. entlassen
153	1967	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (380/67)	1 J., 10 Mon. ♂	nahm, allein im Wohnzimmer, Packg-Rothundle v. Tisch (v. Besucher vergessen), kaute ca. 1/2 Zigarette	keine	nach 70 Min.: Mogenspülung, keine Tabakreste gefunden	nach 1 Tag Beobachtung o.B. entlassen
154	1967	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg 86/67	1 1/2 J. ♂	1 Zigarette gegessen	Blässe, nach 2 Std.: Erbrechen v. reichl. Tabak, später: Blässe, kalter Schweiß	nach 3 Std.: Mogenspülung, keine Tabakreste mehr gefunden	nach 1 Tag o.B. entlassen
156	1967	Berlin/Kinderkrs. Charlottenburg (1438/67)	13 J. ♂	Vater gab 1 1/2 cm langes u. 6-7 cm dickes Stück Pfeimtabak zum Probieren, er verschluckte es	keine	zu Hause: vergeblich. Versuch, mit Salzwasser Erbrechen auszulösen nach 2 1/2 Std.: Mogenspülung, 1 Amp. Megacillin	nach 1 Tag o.B. entlassen
157	1968	Berlin/Krths. Mobilit (1321/68)	11 Mon. ♂	Stück einer Zigarette gegessen, Filter wurde v. Vater entfernt	nach 2 Tagen plötzl.: Schreien, Blässe, blutige wässrige Diarrhoe, Erbrechen	Harnuntersuchung auf Nikotin neg. s.c. Infusion mit Ringelblg. u. Loevulose, Plasma i.V., Heilnahrung	nach 1 Monat o.B. entlassen

Nr.	Jahr	Autor Quelle	Alter Geschlecht	nähere Umstände der Applikation	Symptome	Therapie ev. Sektion	Ausgang
						Boycillin (Dyspepsie- Coli u. TPE-Ruhr aus- geschlossen), Invasi- on röntgenolog. ausgeschlossen	
158	1969	Berlin/Krha. Moabit (8176/69)	7 Mon. ♀	spielte mit Ziga- rettschachtel, die weggenommen wurde. Nach 2 Std. entdeck- te Vater Tabak an Mund u. Händen des Kindes	keine	nach 2 Std.: Magen- spülung, mit Tee u. Carbo medicinalis, Boycillin	nach 5 Tagen Beobachtung o.B. entlassen
159	1969	Berlin/Krha. Moabit (8388/69)	1 1/2 J. ♀	Vater verlor Schach- tel mit 12 Zigaretten im Kinderbett, nach 1 Std. hörte Mutter Kind stark husten, 3-4 Zigaretten im Bett verstreut u. an Hand u. Mund des Kindes	starker Husten	nach 1 1/2 Std.: Magen- spülung, reichl. Tabak- reste entfernt, 4 Tabl. Carbo medicinh., 1 Amp. Megacillin	nach 3 Tagen Beobachtung o.B. entlassen

XII. Auswertung der Vergiftungsfälle

Ursachen der Vergiftung:

	Anzahl der Fälle	%
Zigaretten - oder Tabakessen (1 Fall kombiniert mit Schlaf- tabletten)	51	32,07
reines Nikotin oder Insektizid per os (2 Fälle von Inhalation)	21	13,20
Tabaksaft oder Schmergel per os	13*	8,17
verunreinigte Nahrung	12*	7,54
nikotinhaltige Muttermilch	6**	3,77
Tabakinfusklystier	9	5,66
Hautresorption (3 x Wund- u. 1 x Nasenschleimhautresorption)	17	10,69
Tabakrauchen	12	7,54
Passivrauchen	9*	5,66
Tabakkauen	4	2,51
dem Nikotin zugeschriebene Fälle (2 durch chem. Analyse bestätigt)	5	3,14
	159	

Ausgang der 159 Fälle:

symptomfrei	25	15,72
Genesung	69**	43,39
Tod	56**	35,22
ohne Angaben	9*	5,66
	159	

Zeit bis zur Genesung (94 Fälle):

symptomfrei	25	26,6
innerhalb eines Tages o.B.	19	20,21
innerhalb drei Tagen o.B.	7	7,45
innerhalb einer Woche o.B.	6	6,38
innerhalb eines Monats o.B.	3	3,19
ohne Angaben	34**	36,16
	94	

Zeit bis zum Todeseintritt (56 Fälle):

	Anzahl der Fälle	%
0 - 15 Minuten	8	14,29
15 - 60 Minuten	8	14,29
wenige Stunden	7	12,5
1 Tag	2	3,57
2 Tage	1	1,78
3 Tage	3	5,36
4 Tage	3	5,36
ohne Angaben	<u>24**</u>	42,85
	56	

Geschlechtsverteilung:

Knaben	77	48,43
Mädchen	37	23,27
ohne Angaben	<u>45*****</u>	28,3
	159	

Altersverteilung:

0 - 1 Jahr	25**	15,72
1 - 3 Jahre	40	25,16
3 - 5 Jahre	7	4,4
5 - 10 Jahre	12	7,54
10 - 15 Jahre	13	8,17
Über 15 Jahre	13	8,17
ohne Altersangabe	<u>49***</u>	30,82
	159	

Sektion wurde in 20 Fällen durchgeführt, in 5 Fällen ohne Angabe der Befunde.

	Anzahl der Fälle
Hyperämie des Gehirns bzw. seiner Häute	8
intra- und subpiale Suffusionen	1
Hirnödem	1
Hyperämie der Lungen	5
Hyperämie der Leber	4
Hyperämie der Nieren	3
Herz dilatiert und schlaff	3
Blut dunkel und flüssig	3
Gastritis (z.T. hämorrhagisch)	3
Nephritis	1
Hämorrhagien im Darm	2
Kontraktur des gesamten Dünndarms	1

Durch chemische Analyse konnte in 11 Fällen Nikotin nachgewiesen werden.

in Organen	7
in Muttermilch (als Roussin'sche Nadeln)	1
in Speiseresten und Erbrochenem	1
im Urin	1
im Mageninhalt	1

Zusammenstellung der führenden Symptome:

	Häufigkeit
Erbrechen	45 x
Blässe	21 x
Krämpfe	19 x
Dyspnoe	18 x
Cyanose	13 x
Bewußtlosigkeit	13 x
Übelkeit	13 x
Diarrhoe	12 x
Tachykardie	11 x
Pulsschwäche	10 x
Kollaps	10 x
Arrhythmie	9 x
Mydriasis	9 x
kalter Schweißausbruch	9 x
Schwindel	8 x
Unruhe	8 x
Leibschmerzen	7 x
kühle Extremitäten	6 x

Häufigste therapeutische Maßnahmen:

Magenspülung	37 x
Antibiotikaphylaxe	15 x
Carbo medicinalis	10 x
Infusionstherapie	10 x
künstliche Beatmung	9 x
Analeptika	8 x
Hypnotika	5 x
Atropin	5 x
Brechmittel	5 x
Laxantien	3 x

XIII. Therapie der akuten Nikotinvergiftung bei Kindern und Jugendlichen

Der erste Therapieversuch einer akuten Nikotinvergiftung stammt aus dem Jahre 1816 (120). Dem 19jährigen Patienten wurden 12 Unzen (1 Unze $\hat{=}$ 30 g) Blut aus der Arteria temporalis abgelassen, anschließend bekam er Ipecacuanha als Brechmittel und ein Laxans. Am nächsten Tage erfolgte ein weiterer Aderlaß, ferner wurde ein Blasenpflaster auf die Stirn appliziert und Senfteig um die Waden gelegt. Der Patient genas!

Ein weiterer, ebenfalls rein historischer Therapieversuch von 1869 (10) gibt Brunnenkresse (*Nasturtium officinale*) an. Ebenso seltsam klingt die Empfehlung von Steidle (302), bei Nikotinvergiftung Hopfen zu verwenden.

Unter den jüngeren Autoren findet sich eine allgemeine Aufstellung der Richtlinien zur Behandlung von Vergiftungen, die im Prinzip auch für die Therapie der Nikotinvergiftung Gültigkeit besitzt (257):

- a) Entleerung von Magen - Darm,
- b) bei komatösen Patienten Antibiotikaprophylaxe,
- c) Sauerstoff bei oberflächlicher Atmung und Cyanose,
- d) Lageveränderung des Patienten,
- e) Flüssigkeitszufuhr,
- f) Offenhalten der Luftwege,
- g) Kontrolle von Puls, Atmung, Blutdruck, Reflexen, Elektrolyten und Diurese.

Als Sofortmaßnahme am Unfallort (wenn Patient klar bei Bewußtsein ist) empfiehlt Moll (231) den Versuch, Erbrechen auszulösen.

1. Durch Einflößen von reichlich Wasser oder Himbeersaft (wenn möglich Salzwasser).
2. Kleinkinder kann man mit dem Gesicht nach unten quer über die Knie legen, so-daß der Bauch komprimiert wird und digital oder mit einem Löffel den Rachenring reizen.
3. Bei Schulkindern ist eine i.m. Injektion von 1/2 Amp. Apomorphin

zusammen mit Effortil^R möglich (Nicht bei Säuglingen und Kleinkindern wegen toxischer Hirnstammschädigung!).

Zur Entleerung des Magens, d.h. zur Verhinderung weiterer Nikotinresorption bei Vergiftung per os, ist bis zu 6 Stunden nach Giftaufnahme eine Magenspülung mit KMnO_4 , das das Nikotin durch Oxydation unschädlich macht, am zweckmäßigsten (9, 16, 41, 42, 100, 229, 231, 287). Die Konzentration der KMnO_4 -Lösung wird mit 1 - 1/5 %ig, ja sogar 1/10 %ig angegeben, bei Kindern verwendet man die schwächeren Lösungen (9).

Ferner läßt man am Schluß der Magenspülung in Wasser gelöste aktivierte Tierkohle bis zu 30 g einfließen (229, 231), um noch vorhandenes Nikotin zu adsorbieren. Die Aktivkohle kann nach Henschler und Kreutzer (134) als universelles Antidot auch bei anderen Vergiftungen benutzt werden, da sie eine hervorragende Bindungsfähigkeit besitzt.

Dagegen ist das seit etwa 1904 bekannte, aus England und den USA stammende "Antidot universale", das ein Gemisch aus zwei Teilen Aktivkohle, einem Teil Gerbsäure (Tanninsäure) und einem Teil Magnesia usta (Magnesiumoxyd) darstellt, und von vielen Autoren (u.a. 229) bei den vielfältigsten Vergiftungen empfohlen wird, von oben genannten Autoren im Tier- und in vitro-Versuch als völlig unwirksam erkannt worden (einzige Ausnahme Sublimatvergiftung), da sich die drei Komponenten gegenseitig inaktivieren. Ferner stellt das "Antidot universale" den Mageninhalt auf alkalisches pH (9,0 - 9,5) ein und fördert so die Resorption mancher Gifte. Gegen eine Magenspülung mit Tanninaufschwemmung allein ist nichts einzuwenden, außer daß die Gerbsäure leberschädigend wirken soll (91).

Zur Prophylaxe der Aspirationspneumonie gibt man auch bei nicht koma-tösen Patienten anschließend an die Magenspülung Antibiotika (z.B. je nach Alter 500 000 - 1 Mega I.E. Penicillin).

Ist das Nikotin rectal appliziert worden (Tabakinfusklystier), sind Darmspülungen mit warmem Wasser, eventuell mit den gleichen Zusätzen wie bei der Magenspülung angezeigt (42).

Handelt es sich um eine percutane Vergiftung mit Nikotin, sollte man

eine weitere Giftaufnahme durch Waschungen mit warmem Seifenwasser verhindern.

Bei Nikotinvergiftungen per os oder rectum ist im Anschluß an die Magen- oder Darmspülung ein salinisches Laxans (z. B. Natr. sulfuric.) zur Passagebeschleunigung zweckmäßig (231).

Symptomatische Behandlung-

Friedrich - Breuninger (91) empfiehlt als Nikotinantidot Atropin, ebenso Vladyczko (323). Sicher ist es falsch von "Antidot" zu sprechen, denn aus dem Wirkungsmechanismus des Nikotins geht hervor, daß es kein solches gibt. Die Behandlung wird also symptomatisch sein müssen, wobei das Atropin keine Rolle spielt, da es völlig wirkungslos ist (354).

Da das Nikotin vom Körper rasch entgiftet und ausgeschieden wird, bedeutet Überleben von ca. 3 - 4 Stunden im allgemeinen Erholung von den toxischen Nikotinwirkungen. Es ist zweifelhaft, ob die Förderung der Urinexkretion von Nikotin und seinen Metaboliten durch den Urin ansäuernde Pharmaka (z.B. Extin^R oder Mixture solvens^R) von klinischer Bedeutung ist (354).

Atemfunktions- und Kreislaufüberwachung stehen im Vordergrund der Therapie. Bei beginnenden Zeichen einer Ateminsuffizienz, die ja zunächst auf einer peripheren Lähmung der Atemmuskulatur beruht, ist unbedingt Intubation und künstliche O₂-Dauerbeatmung notwendig und kann, falls man rechtzeitig damit begonnen hat, gegen eine stärker werdende zentrale Depression, vor allem des Atem- und Vasomotorenzentrums schützen, denn diese wird durch Anoxie verstärkt (9, 16, 42, 229, 231, 291, 350, 354).

Franke und Thomas (87) konnten an Hunden den Wert der künstlichen Beatmung zeigen. Ihrer Meinung nach ist es wichtig, damit vor dem Kreislaufversagen zu beginnen und bis zum Verschwinden der Muskellähmungen fortzufahren. Selbst nach bereits erfolgtem Herzstillstand konnten sie damit noch in 50 % der Fälle Heilung erzielen, wenn außerdem eine intracardiale Injektion von Adrenalin und Herzmassage durchgeführt wurden.

Als weiteres Mittel gegen die zentralen Nikotinwirkungen sind Antiparkinsonmittel indiziert, z.B. Akineton^R 1 - 2 Amp. à 5 mg i.m., in schweren Fällen eventuell 5 mg langsam i.v., bis zu 20 mg in 24 Stunden (16, 229). Lendle (192) nennt die Antiparkinsonmittel "moderne Nikotinolytika". Große Dosen Caramiphen (Parpenit^R; 20 - 30 mg/kg i.v.) oder Diethazin konnten Hunde gegen mehrere hundertfach letale Nikotindosen schützen (354).

Zur Stützung von Atmung und Kreislauf kann man Analeptika geben, diese Maßnahme ist jedoch nicht unbedingt erforderlich (350). In leichten Fällen wird heißer, starker Kaffee, sonst Coffein, Coramin, Cardiazol, Lobelin oder Micoren empfohlen (42, 100, 229, 287). Das von Petit (265) angegebene Strychnin. nitric. hat sich nicht bewährt (198). Falls persistente Krämpfe auftreten, können sie durch Hypnotika unter Kontrolle gehalten werden, am besten mit kleinen Barbituratdosen, z.B. Phenobarbital i.m. oder i.v. (42, 229), bei älteren Kindern Hexobarbital i.v. (42). Bei bereits einsetzenden Krämpfen ist außerdem die Gabe und Injektion von Prednisolon i.v. oder i.m. (331) neben einer Infusionstherapie und cardialer Stützung anzusetzen. In verzweifelten Fällen kann man Apomorphinlösung ansetzen.

Diese Maßnahme ist deswegen zu empfehlen, weil unter der Giftwirkung des Nikotins die Nebennieren bis zur Depoterschöpfung Katecholamine ausschütten. Weitere sympathikotrope Reize müssen später unbeantwortet bleiben (Rattenversuche von Staemmler, 300).

Neben diesen vordringlichen Maßnahmen ist auf genügende Wärme- und Flüssigkeitszufuhr zu achten und die Ausscheidung zu überwachen.

XIV. Differentialdiagnose der akuten Nikotinvergiftung

1. E 605 (Parathion)

Aus dieser Substanz entsteht durch Oxydation im Organismus der eigentliche Giftstoff E 600 (Paraoxon). Es handelt sich um einen organischen Phosphorsaureester, der die Acetylcholinesterase fast irreversibel blockiert und dadurch eine endogene Acetylcholinvergiftung mit muscarin- und nikotinartigen Übererregungssymptomen hervorruft.

Nach einer Latenzzeit von einer halben bis mehreren Stunden entwickeln sich Unruhe, Parästhesien, Reizbarkeit, Übelkeit, Schwindel, Diarrhoe, unfreiwilliger Harnabgang, starke Drüsensekretion, Bradykardie, Schweißausbruch, Miosis, erhöhte Bronchosekretion mit - konstriktion, fascikuläre Zuckungen, Krämpfe und Atemlähmung. Diese Symptome können alle auch bei der akuten Nikotinvergiftung auftreten.

Therapeutisch ist man hier jedoch in der Lage, durch Gaben von Cholinesterase - Reaktivatoren causal einzugreifen.

Bekannt sind das Pralidoxim = PAM (Pyridin -2- aldoxim -N-methyl-jodid) und das Toxogonin^R (Bis-(4- hydroxy - imino-methyl- pyridinium-(1)-) methyl-äther).

Daneben sind sehr hohe Dosen von Atropin (i.v. u. i.m.) zur Dämpfung der parasymphathischen Übererregbarkeitssymptome und symptomatische Behandlung von Krämpfen und Lungenödem notwendig (42, 169).

Aus der Gruppe der Alkylphosphate sind neben dem Paraoxon von Bedeutung das Fluostigmin (DFP = Di- iso- propyl- fluor-phosphat), TEPP (Tetraäthyl- pyrophosphat) und das Ompa (Octa- methyl- pyrophosphoramid).

2. Muscarin

Das Gift wirkt nur an den postganglionären parasymphathischen

Rezeptoren. Es zeigt keinen Effekt an den cholinergen Ganglien und der motorischen Endplatte, wo das Nikotin angreift (169).

Nach einer Inkubationszeit von einer halben bis zwei Stunden beginnt ein rauschartiger Erregungszustand mit motorischer Unruhe, hochrotem Gesicht, Miosis, Akkomodationsstörung, Bradykardie, kleinem Puls, meist starker Salivation, heftigen Durst, Angst und Ataxie, außerdem Übelkeit, Schweißausbruch, Durchfälle und Erbrechen. Auch Bronchospasmen können auftreten. Tod bei Somnolenz unter Krämpfen. Geheilte Fälle zeigen oft retrograde Amnesie (42). Im Gegensatz zur Nikotinvergiftung steht hier der Erregungszustand im Vordergrund.

Eine causale Therapie ist mit Atropin möglich.

3. Zydisin

auch hier treten am Anfang heftige Erschütterungen von seiten des Magen-Darm-Traktes auf, später Tachykardie, Muskelzuckungen und Kontraktionen, Kollaps, Koma und Tod (80, 169, 255, 287).

Therapie wie bei Nikotinvergiftung.

4. Anabasin

Das nikotinverwandte Nebenalkaloid des Tabaks macht ähnliche Symptome wie das Nikotin. Anabasin wird als Kontaktgift gegen Insekten verwendet (80).

5. Auch seltene Vergiftungen durch

Spartein, Lobelin, Gelsemin und Strychnin

kommen differentialdiagnostisch in Betracht (291).

6. Als weitere wichtige Differentialdiagnose sind akute Infektionen (Peritonitis, Appendicitis, Enteritis, Meningitis) zu nennen (328).

XV. Autopsiebefunde nach akuter Nikotinvergiftung

Die Obduktion nach akuter Nikotinvergiftung ergibt keine spezifischen Organveränderungen, so daß z. B. im Falle eines 5jährigen Mädchens die Todesursache zunächst nicht geklärt werden konnte (77).

Im Vordergrund steht die Hyperämie der meisten Organe und häufig Zeichen von Erstickungsblutungen, subpleural und im Lungengewebe, aber auch an anderen serösen Häuten (291).

In wenigen, sehr rasch tödlich verlaufenden Fällen läßt sich Tabakgeruch an verschiedenen Organen, meist wohl dem Magen-Darm-Trakt feststellen (47, 80), doch handelt es sich keineswegs um ein sicheres Diagnostikum (198).

Falls der Tod durch hochprozentige Nikotinlösung eingetreten ist, lassen sich oft Verätzungen in Mundhöhle und Speiseröhre feststellen (80, 314).

Organbefunde:

1. ZNS

Meist findet sich eine auffallende Hyperämie des Gehirns und seiner Häute (31, 62, 63, 68, 69, 73, 80, 118, 171, 198, 209, 217, 259, 295), bisweilen auch ein Hirnödem (59). Manchmal treten intra- und subpiale Suffusionen auf (171).

Broomhead (39) fand im Falle eines 13jährigen Knaben die Hirnventrikel mit geronnenem Blut gefüllt, was möglicherweise durch eine Ruptur von durch Vasomotorenlähmung venös gestauten Plexusgefäßen entstanden ist (198).

2. Magen-Darm-Trakt

Hyperämie des Magens und einfache oder auch hämorrhagische Gastritis treten häufig auf (18, 47, 60, 68, 69, 73, 80, 118, 159, 171, 198, 217, 251, 295, 327).

Entzündliche Herde und Hyperämie im Duodenum oder in tieferen Darmabschnitten nach Tabakinfusklystier werden erwähnt (62, 109, 118, 159, 198).

Ein wichtiges Kennzeichen bildet die starke Kontraktion des Dünndarms, die Camerer (47) bei allen Nikotinvergiftungsfällen beobachten konnte (s. auch 68, 80, 159).

Im Falle von Hagelstam (118) traten die Darmfollikel stark hervor.

3. Leber

Meist hyperämisch (47, 59, 60, 63, 68, 73, 80, 171, 198, 209, 217).
Hämorrhagien verschiedenen Umfangs mit gelegentlichen Nekrosen sah Graziani (110).

4. Milz

Meist hyperämisch (47, 60, 73, 80, 198, 217, 251, 259).

5. Nieren

Meist hyperämisch (18, 59, 60, 63, 68, 73, 80, 171, 198, 217).
Entzündung des Nierenparenchyms sahen Hagelstam (118) und Nicolescu (251).

6. Nebenieren

Bisweilen hämorrhagisch (60) oder ebenfalls hyperämisch (217).

7. Lungen

Meist hyperämisch (18, 60, 63, 80, 171, 198, 209, 217, 251, 327),
bisweilen findet sich ein Lungenödem (60, 234).

8. Obere Luftwege

Sie enthalten manchmal zähen, glasigen (47) oder blutigen Schleim (63).

Hagelstam (118) fand die Bronchialdrüsen etwas geschwollen mit kleinen käsigen Herden.

9. Herz

In mehreren Fällen war das Herz blaß, schlaff und dilatiert (198, 219, 295).

Zeichen von Rechtsherzversagen beobachteten Beeman und Hunter (18).

10. Blut

Meist dunkel (59, 62, 68, 73, 209, 219, 251) und flüssig oder halbflüssig (68, 73, 198, 209, 219, 251).

Die Blutbeschaffenheit muß als Zeichen des Erstickungstodes gewertet werden. Ebenso die Protrusio bulbi in einem Fall (209) und Ekchymosen unter serösen Häuten (251). Falls der Tod unter Krämpfen eingetreten ist, kann ein früherer Eintritt der Leichenstarre bemerkt werden (251).

Eine besondere Beobachtung machte Reynolds (284) sofort nach dem Tode eines fünf Monate alten Knaben. Die Haut zeigte rote Flecken von 10 Cent- bis 1/2 Dollar-Größe, was er als Symptom ^{extremer} vasomotorischer Störungen wertete.

Mikroskopische Befunde:

1. Nervensystem

Da das Nikotin ein ausgesprochen neurotropes Gift ist, konnten in zahlreichen Fällen degenerative Ganglienzellveränderungen beobachtet werden.

Orsós (260) fand in fast allen Hirnteilen, auch in der Medulla oblongata, im Rückenmark und in den vegetativen Ganglien massenhaft I-II gradig koagulierte Zellen.

Mochizuki (228) benutzte eine spezielle Technik zur Darstellung der Ganglienzellveränderungen, und Yoshizumi (346) beobachtete besonders am VNS eine abnorme Färbbarkeit und Chromatinverteilung, Schwellung, Chromatolyse, Vakuolenbildung und Quellung von Ganglienzellen und Markscheiden.

Die Folgen der Kreislaufstörungen im Gehirn beschreiben Adebahr und Voigt (2) mit einer wässrigen Durchtränkung und Vakuolisierung der Arterienwände und Einrissen in der Elastica interna. Nach Esser und Kühn (73) soll die Hyperämie im Großhirn vorwiegend arteriell bedingt sein, während im Kleinhirn alle Gefäße, besonders die Capillaren beteiligt sind. Dagegen ist die Hyperämie aller anderen Organe venös-capillärer Art.

2. Leber

Neben intensiver Dilatation der Venen findet sich eine großvakuolige und granuläre Degeneration des Parenchyms an zahlreichen Stellen (59, 60) oder geringe feintropfige Leberzellverfettung (73). Ferner sah man z.T. verklumpte und pyknotische Kerne der Sternzellen und eine anormale Anhäufung von Lymphozyten in den Capillaren (73).

3. Lunge

Auch hier beobachtet man eine hochgradige capilläre Vasodilatation mit starker Gefäßfüllung, außerdem emphysematische Zonen abwechselnd mit ödematösen und beginnende Verdichtung der elastischen Fasern (59, 60).

Esser und Kühn (73) sahen ferner eine diffuse Quellung und Abschlüfferung der Alveolarwandzellen.

Kleine subpleurale Blutungen, die als Erstickungsblutungen zu bewerten sind, und größere Blutungen im Lungengewebe selbst, welche durch Ruptur von Gefäßen bei Drucksteigerung in der Lungenstrombahn entstanden sein müssen, werden von Adebahr und Voigt (2) beschrieben.

4. Niere

Nekrotische Herde im Tubulussystem, Vasodilatation, Hämorrhagien und ödematöse Zonen fanden Dérobert u. Mitarb. (59, 60).

Adebahr und Voigt (2) bemerkten ebenso wie am Gehirn degenerative Veränderungen der Arterienwände, die durch die Kreislaufstörungen bedingt sind, und eine Änderung der renalen Blutverteilung als Folge der durch das Nikotin bewirkten Verengerung der Arteria renalis und ihrer Äste.

5. Nebeniere

Nekrose der Rindenzellen wurde beobachtet (60).

XVI. Allgemeines Über Vergiftungen bei Kindern

Seit Anfang der 50iger Jahre sind zahlreiche statistische Erhebungen über Unfälle im Kindesalter auf der ganzen Welt veröffentlicht worden, wobei die Vergiftungen einen großen Raum einnehmen (20, 21, 22, 43, 52, 82, 85, 91, 107, 108, 114, 123,¹²⁸, 143, 144, 145, 153, 164, 167, 192, 206, 212, 221, 230, 231, 246, 252, 289, 318, 326, 328, 340). Anlaß für diese Untersuchungen gab der rapide Anstieg von Vergiftungen besonders bei Kleinkindern, die vom Erforschungsdrang getrieben alle möglichen Stoffe, seien es Medikamente, Insektizide, Waschmittel, Zigaretten oder sonstige im Haushalt vorkommenden Substanzen geschmacklich untersuchen wollen. So ist es nicht verwunderlich, daß die Zunahme chemischer Haushaltsprodukte in direktem Verhältnis zur Vergiftungsrate bei Kindern steht. Der Anstieg von Nikotinvergiftungen durch Tabakessen ist ebenso durch eine größere Zahl rauchfreudiger Eltern zu verstehen.

Über 100 Kinder sterben in Deutschland pro Jahr an Vergiftungen. Ein Drittel sind krimineller oder suizidaler Art (nur bei über 10jährigen), zwei Drittel akzidentell (231).

Krienke (164) rechnet jährlich mit 25 000 - 30 000 Vergiftungsfällen bei Kindern. Davon zeigen nur ca. 8 - 10 000 Symptome.

Es ist angebracht, in der Nomenklatur auf diese Tatsache einzugehen. Nach Holl (231) unterscheidet man zwischen "Ingestions-Unfall", d.h. einer unbeabsichtigten oralen Aufnahme giftiger

oder potentiell giftiger Substanzen, und der eigentlichen "Vergiftung" mit Symptomatik. Wie aus der folgenden Tabelle über 50

Fälle von oraler Tabakaufnahme hervorgeht, verläuft fast die Hälfte völlig symptomfrei, so daß man an der Indikation zur therapeutischen Magenspülung, die ja eine erhebliche Belastung für das Kind darstellt, zweifeln kann. Andererseits ist sicher

in vielen Fällen durch diese Maßnahme eine "Vergiftung" vermieden worden, denn 34 % der Fälle zeigten Symptome und 14 %

verliefen sogar tödlich. Da die Reaktion des kindlichen Organismus

selbst auf geringste Nikotindosen nicht voraussehbar ist, bleibt die Magenspülung weiterhin das Therapeutikum der Wahl.

Ausgang der 50 Fälle von oraler Tabakaufnahme:

	Anzahl	%
symptomfrei	24	48
Genesung		
nach 1 Tag: 5		
nach 2 Tagen: 1		
nach 3 Tagen: 3		
nach 3 Wochen wegen Aspirationspneumonie: 1		
ohne Angaben: 7	17	34
Tod		
nach 1 Tag: 2		
nach 2 Tagen: 1		
nach 4 Tagen: 1		
ohne Angaben: 3	7	14
ohne Angaben	<u>2</u>	4
	50	

Um bei den ungezählten verschiedenen Vergiftungsarten mit modernen Chemikalien gezielt therapeutisch vorzugehen, hat man seit 1953 in den USA Vergiftungs-Infomations-Zentralen (VIZ) gegründet, die Anfragen in kürzester Zeit beantworten (328). Inzwischen sind auch in anderen Ländern solche VIZ entstanden, in Berlin übernimmt die Charlottenburger Kinderklinik diese Aufgaben (164, 340).

In Schweden gründete man 1954 eine noch umfassendere Institution, das SI (Swedish Institute and the Joint Committee for the Prevention of Childhood Accidents) (306). Es arbeitet in drei Richtungen:

1. Forschung,
2. Verbreitung von Informationen an die Bevölkerung über die möglichen Risiken des täglichen Lebens und ihre Verhütung,
3. Förderung der Entwicklung und Anwendung von Sicherheitsmaßnahmen.

1957 begann eine Schwedische Regierungskommission, Gesetze zur Verhütung von Vergiftungen zu entwickeln (bezügl. Aufbewahrung, Kontrolle und Inspektion von pharmazeutischen Mitteln, Giften etc.).

Mit Erlaubnis verschiedener Tabakfirmen wurde ein Aufruf auf Millionen Zigarettenpäckchen gedruckt, der auf die Gefahren von unvorsichtigem Tabakaufbewahren hinwies (20).

Nach Karlson (153) und Berfenstam (20) ist Tabak die häufigste Vergiftungsursache bei Kindern in Schweden. Auch in der Schweiz liegt die Vergiftungsrate durch Tabakessen mit 25 % sehr hoch (252). Dagegen steht in Deutschland das Nikotin unter den "ökonomischen Giften", die ca. 45 % der Vergiftungsfälle ausmachen, erst an 5. Stelle nach Säuren, Reinigungsmitteln, Kohlenmonoxyd und Alkohol (230). In Wirklichkeit ist die Häufigkeit statistisch nicht exakt faßbar, da viele Fälle wegen fehlender oder diskreter Symptomatik nicht bemerkt werden.

Bezüglich des Prädilektionsalters für Vergiftungen stimmen alle statistischen Erhebungen überein. Danach treten die meisten Fälle zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr auf. Knaben sollen häufiger betroffen sein als Mädchen, wie auch vorliegende Zusammenstellung zeigt, während Jacobziner (143) keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtete.

XVII. Zusammenfassung

Nikotin, das Hauptalkaloid des Tabaks, ist eine der giftigsten Substanzen, die man kennt. Als Dosis letalis werden für den Erwachsenen 40 - 60 mg angegeben, für Kinder 10 mg und weniger.

Der Aktionsmechanismus des Nikotins und seine pharmakologischen Wirkungen auf den Organismus wurden ausführlich erörtert. Als depolarisierender Ganglienblocker wirkt es hauptsächlich auf das Zentralnervensystem und die vegetativen Ganglien zuerst erregend und dann schnell lähmend, indem es sie an bestimmten Acetylcholin-Rezeptoren stimuliert und eine Dauerdepolarisation verursacht.

Nach vorwiegend gastrointestinalen Symptomen in der Erregungsphase kommt es rasch zu Kreislaufkollaps durch Vasomotorenlähmung mit Bewußtseinsverlust und häufig nach tonisch - klonischen Krämpfen zu Atemstillstand, verursacht durch Lähmung der Atemmuskulatur.

Die Therapie kann nur symptomatisch sein, da es kein Antidot gibt. Wegen der relativ schnellen Ausscheidung und Entgiftung von Nikotin bedeutet jedoch Überleben von 3 - 4 Stunden in allgemeinen Erholung von den toxischen Wirkungen der Substanz. Magenspülung mit KMnO_4 -Lösung und anschließende Gabe von Tierkohle bei Vergiftungen per os sollten zur Entfernung und Oxydation des im Magen verbleibenden Nikotins durchgeführt werden. Das therapeutische Hauptgewicht liegt in schweren Fällen auf künstlicher Sauerstoffbeatmung und Schocktherapie. Antiparkinsonmittel sind indiziert, um den zentralen Nikotineffekten entgegenzuwirken. Bei Krämpfen sind neben diesen auch Barbiturate wirksam. Analeptika spielen heute kaum eine Rolle mehr.

Als Differentialdiagnose kommen vor allem "E 605"-, Muscarin- und Zytisin -(Goldregen) Vergiftung in Frage. Besonders wichtig ist es auch, akute Infektionskrankheiten auszuschließen, die häufig mit schwerer Bauchsymptomatik und Fieberkrämpfen einhergehen.

Es wurde eine tabellarische Übersicht über 159 Nikotinvergiftungsfälle bei Kindern und Jugendlichen in der Zeit von 1633 bis 1969 gegeben. Die häufigsten Fälle entstanden durch Essen von Zigaretten, ferner durch Einnahme nikotin- haltiger Schädlingsbekämpfungsmittel, die um 1930 sehr viel verwendet wurden. Gelegentlich kamen auch Vergiftungen durch Tabakinfusklystier gegen Eingeweidewürmer und durch Hautresorption von Nikotin bei äußerlicher Anwendung von Tabak als Mittel gegen Kopfungeziefer, Hautkrankheiten und Wunden vor.

94 Vergiftungsfälle, besonders solche, die in den letzten Jahren vorgekommen sind, konnten erfolgreich behandelt werden, davon verliefen 25 ganz ohne Symptome, wurden also lediglich prophylaktisch versorgt.

Wie auch aus zahlreichen neueren Statistiken hervorgeht, konnte hier ebenfalls eine größere Beteiligung von Knaben bei den Vergiftungen festgestellt werden. Kinder zwischen ein und drei Jahren waren am häufigsten betroffen.

Obwohl durch Verschlucken von Tabakprodukten bedingte Todesfälle berichtet wurden, ist Tabak für den Menschen weniger giftig, als man von seinem Nikotingehalt her vermutet hätte.

Eine einzige Zigarette enthält durchschnittlich ca. 10 mg Nikotin, was etwa der letalen Dosis beim Kind entspricht.

Die geringere Toxizität von Tabak kann einerseits der Irritation des Magens zugeschrieben werden, die zu Erbrechen

und Wiederhervorbringung des Tabaks führt, zum anderen der verzögerten Absorption des Giftes, die auf der soliden Konsistenz des Tabaks beruht. Die allgemeine Verfügbarkeit von Tabakprodukten jedoch und die extrem toxischen Wirkungen des Alkaloids setzen ein potentiellcs Risiko für das menschliche Leben.

L I T E R A T U R

- (1) Acta Helvetica, 1762, 330 (s. Mc Nally, 1920)
- (2) Adebahr, G. u. Voigt, G.E.: "Morphologische Veränderungen bei der akuten tödl. Nikotinvergiftung" D.Zig.Med.: ~~Bd.~~ 54, 304 (1963)
- (3) Ahn, B.v.: "A Further Case of Paroxysmal Auricular Fibrillation in Acute Nicotine Poisoning" Acta med. scand. (1953) 145,28 Uppsala
- (4) Akahoshi, K.: "Beiträge zur Pharmakologie des Karotissimus. Über den Einfluß der Karotissini (bzw. Sinusnerven) auf die atemungs-erregenden Wirkungen der Respirationsanaleptica (Nicotin, Lobelin, Coramin u. Hexeton) beim Kaninchen und der Katze", Nagasaki Igakkai Zassi 16: 252-275; German abstract, pp. 275-276, 1938; Abstr. in Jap.J.M.Sci., Pharm. 12: (41)-(42), 1938-40
- (5) Alessio, F.: "Über den Mechanismus d. blutdrucksenkenden Wirkung d. Nik. bei i.v. u. s.c. Zufuhr" (Univ. Padova) Ann. di clin. med. e di med. sperim. Jg. 14, H. 3, S. 311-335 (1924), referiert in D.Z. gerichtl. Med., Bd. 6 (1926), S. 319
- (6) Alessio, F.: "Azione del tabacco, dei suoi prodotti di distillazione secca e della nicotina, introdotti per la via del circolo portale e della vena cava inferiore sulla pressio e sanguigna" Arch. farm. sper. 39: 84-93, 1925
- (7) Alha, Antti, R. u. Mitarb.: "Ultrarotspektroskopie in d. gerichtsch. Analytik II." Arch. Toxikol. 18, 353-354 (1960), Helsinki
- (8) Anrep, B.v.: "Neue Erscheinungen d. Nikotinvergiftung", Arch. Anat. Physiol., pp. 167-191, 1879; "Neue Erscheinungen der Nikotinvergiftung. Zweite Mitteilung", Arch. Anat. Physiol., pp. 209-226, 1880 (zit. v. Lickint, 1939)
- (9) Arena, J.M.: "Report from the Duke University Poison Control Center Nicotine", North Carolina Med. J. 23: 397-8, Sep. 1962
- (10) Armand: "Nikotingegengift", Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1869: 555 (zit. v. Lickint, 1939)
- (11) Axtrup, S.: "On acute nicotine poisoning", Acta paed. (Upp.) (1945) 32, 258-297
- (12) Bamberger, J.: "Hygiene des Rauchens", Münch. med. Wschr. 1904, 30
- (13) Barber, Ch.: "Cigarette infanticide", Gaulois. Paris 1927 (zit. v. Lickint, 1939)
- (14) Barkhausen: "Tabaksvergiftung auf ungewöhnl. Weise", Med. Ztg. 5: 33-35, 1836 (zit. v. Lickint, 1939)
- (15) Barral: "Reindarstellg. d. Nikotins", Zeitsch. f. physiolog. Chemie 26 u. 41 (zit. v. Lickint, 1939)

- (16) Battersby, E.F., et al.: "Nicotine poisoning. Report of a case successfully treated", New Zealand med. J. 63, 367-8 (1964)
- (17) Baumberger, J.P.: "The nicotine content of tobacco smoke", J. Pharm. Exp. Ther. 21: 35-46, 1923 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (18) Beeman, J.A., a. Hunter, W.C.: "Fatal nicotine poisoning. A Report of 24 Cases", Arch. Path. 24, 481-485 (Oct. 1937)
- (19) Bennett, D.R., Tedeschi, R. E. u. Larson, P.S.: "Studies on the fate of nicotine in the body. VII. Observations on the excretion of nicotine and its metabolites by the dog", Arch. internat. pharm. dyn., Gand 98: 221-227, 1954
- (20) Berfenstam, R.: "Accidents in childhood", Med. Press 239, 451-6, (1958)
- (21) Berfenstam, R. u. Beskow, J.: Storage of Poisons in the Homes of Families with small Children", Brit. J. of Preventive & Social Med., Vol 16, No. 3, July 1962
- (22) Berfenstam, R. u. Vahlquist, B.: "Die Bedeutung des Unglücksfalles als Todesursache bei Kindern", Zeitschr. f. Kinderheilk. 76, 489-500 (1955)
- (23) Gerutti, Vella u. Gastaldi: "Physiol. Unters. über Nikotin", Glasgow med. J. 38, 1851 (zit. v. Lickint, 1939)
- (24) Riederbeck, J.: "Neue Untersuchgn. über die Absorp. v. Nik. u. Ammoniak aus Luftmischungen u. d. Zigarettenrauch", Inaugural Dissertation, Würzburg, F. Staudenraus, 1908, 24 pp. (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (25) Bild-Zeitung v. 17.3.1962: "Kind verschluckte Zigarette. Tot!" (Stockholm)
- (26) Bild-Zeitung v. 5.4.1962: "Kind starb an Zigarette" (Braunschweig)
- (27) Blanchard: Journ. Chim. méd. May 1869, p. 203 (zit. v. Maschka, 1882)
- (28) Elatin, A.: "Recherches cliniques sur le tabac", Bull. gén. théor. 78: 337-342, 385-397, 1870. Reviewed in Gaz. hôp. 40: 221-222, 1870 (zit. v. Lickint, 1939)
- (29) Bleasdale, R.: "Brit. M. J. 1: 1155 (1906)
- (30) Bodnar, J., Nagy, V.L. u. Dickmann, A.: "Über d. Nik.-Aufnahme d. org. b. Rauchen u. d. Schicksal d. aufgenommenen Nikotins", Biochem. Zeitschr. 276: 317-322, 1935
- (31) Böck, v.: "Nikotin-Intoxikation", v. Siemssens Hdb. 15, 1876 (zit. v. Lickint, 1939)
- (32) Boehncke, G.: "Tabakvergiftung beim Kind", Ztschr. Reichsfachschr. Hebammen 1937: 456 (zit. v. Lickint, 1939)

- (33) Bogen, E.: "The composition of cigarets and cigaret smoke", J.A.M.A. 93: 1110-1114, 1929 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (34) Borsarelli u. Agostino, B.: "Di un caso di sospetto veneficio con nicotina", Gior. Accad. med. Tor. 4: 745-758, 1868 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 471)
- (35) Bost. M. § S.J. 78: 340, 1868 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette 1961)
- (36) Bourgognon: "Tabakvergiftung beim Kind", Corresp. Medical 1902 (zit. v. Lickint, 1939)
- (37) Bourton u. Henry: "Eigenschaften d. Nik.", Bull. d. Thér. 12: 256 u. 1237 (zit. v. Lickint, 1939)
- (38) Bowman, E.R., Turnbull, L.B. u. Mc Kennis, H.Jr.: "Metabolism of nicotine in the human and excretion of pyridine compounds by smokers", J. Pharm. Exp. Ther. 127: 92-95, 1959
- (39) Broomhead, C.: "Fatal result of tobacco smoking", Med. Chronicle 9: 473-475 (1889-1890) (zit. v. Lickint, 1939, S. 356)
- (40) Broughton: "Herz", zit. v. J. Denis "Le Tabac", Genf, Stapelmohr. Paris, Fischbacher, 1902 (zit. v. Lickint, 1939, S. 479)
- (41) Brugsch, H.: "Akute Nikotinvergiftung im Kindesalter", Pädiatr. Praxis 3, 261 (1964)
- (42) Brugsch, H. u. Klimmer, O.: "Vergiftungen im Kindesalter", Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1966, S. 172, 186, 382
- (43) Bruns, W.T.: "Vergiftungsunfälle im Kindesalter. Vergiftungs-Informations-Zentralen", Mschr. Kinderheilk. 106, 289-291 (1958)
- (44) Brunton, L.: "Blutdruck", Lancet 1908, 17.X. (zit. v. Lickint, 1939)
- (45) Bryden, R. J.: "Case of poisoning by tobacco", Lancet Lond. 1: 334-335, 1879 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 467)
- (46) Burstein, A.I. u. Goldenburg, J.D.: "Der Blutzuckerspiegel bei Nikotinvergiftg.", Biochem. Z. 200, 115-125 (1928) (zit. v. Axtrup, 1945)
- (47) Camerer, J.: "Sammlung v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. J. eland", 13 (1943), 181-184 (Univ. Halle/Saale)
- (48) Carter, W.: "Poisoning by nicotine", Brit. M. J. 2: 536, 1877 (zit. v. Larson, Haag, Silvette, 1961, S. 467)
- (49) Caussade, MM.L., Neimann, N. u. Pierson, M.: "Intoxication par la nicotine chez un nouveau-né", Rev. méd. Nancy (1954) 79: 173-8
- (50) Christison, zit. v. Maschka, 1882
- (51) Classen: Sonnenscheins Handbuch d. gerichtl. Chemie 1881 (zit. v. Weidanz, 1907; Esser u. Kühn, 1933)

- (52) Clements, F.W.: "Accidental poisoning in childhood", (Sidney) M.J. Austr. 1956 I, 211-213, angegeb. in D.Z. gerichtl. M. Bd. 46 (1957/58), 429
- (53) Courten: "Tabakversuche an Hunden", Philos. Trans. Year 1712, 335 (zit. v. Lickint, 1939)
- (54) Covello, M.: "Influenza del fumo, e del caffè sulla eliminazione con l'urina di prodotti che danno la reazione dell'acido nicotinic", Boll. Soc. ital. biol. sper. 14: 224-226, 1939 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (55) Crämer, A.: "Tabak-Wirkgn.", Münch. med. Wschr. 1927: 1858 (zit. v. Lickint, 1939)
- (56) Cragg, R.W. u. Osterberg, A.E.: "Nikotinverg. bei e. Kind", J.A.M.A. (1940) 115, 600
- (57) Deacon, J.W.: "Poisoning by Tobacco applied to the skin", Brit. M. J. II: 61 (July 10) 1926
- (58) Deloraine, E.: "Les serments des fumeurs", Journ. de la soc. contre l'abus du tabac 1925: 34 (zit. v. Lickint, 1939)
- (59) DéRobert, L., Le Breton, R. et Martin, R.: "Intoxication sur-aiguë mortelle par ingestion d'insecticide à base de nicotine", Ann. Méd. lég. 31, 476-480 (1951), Paris
- (60) DéRobert, L., Le Breton, R. et Martin, R.: "Nouvelle observation d'intoxication par la nicotine", Ann. Méd. lég. 32, 381-384 (1952) ref. in D. Z. gerichtl. M. Bd. 42, 498 (1953/54)
- (61) Dessault: Dtsch. Zeitg.d.Vereins f. Heilk. 1851 (zit. v. Maschka, 1882)
- (62) Deszimirovics, K.: "Wien. klin. Wschr. 32, 226 (1919)
- (63) Dédis: "Intoxication mortelle par la nicotine", Ann. Méd. lég. (1937) 17, 985-988
- (64) Dragendorff, G.: "Ermittlung v. Gift etc.", Petersburg 1895 (zit. v. Lickint, 1939)
- (65) Dragendorff, G. u. Johannson: "Ermittlung der Gifte", Petersburg 1876: 242 (zit. v. Lickint, 1939)
- (66) Drug. Circ. Chem. Gaz. 22: 27, 1878 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 471)
- (67) Dworzak u. Heinrich: "Selbstversuche mit Nikotin", v. Schroff, Lehrb. d. Pharmak. 1856 (zit. v. Lickint, 1939)
- (68) Edinburg. med. Journ. 1855 p. 643 (zit. v. Maschka, 1882)
- (69) Ehrnrooth, E.: "Ett fall af nikotinförgiftning med dödlig utgång", Finska läksällsk. handl. 54: 105-108, 1912 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 475)

- (70) Emanuel, W.: "Üb. d. Vorkommen v. Nikotin in Frauenmilch nach Zigarettegenuß", Z. Kinderheilk. 52, 41-46 (1931), ref. in D. Z. gerichtl. Med. Bd. 19, S. 162
- (71) Emmanuel: Ztschr. f. Kinderh. 52 (1932) (zit. v. Lickint, 1939)
- (72) Erben, F.: "Vergiftungen", Hdb. d. ärztl. Sachverst., 2. T., Wien 1910: 576 (zit. v. Lickint, 1939)
- (73) Esser, A. u. Kuhn, A.: "Die tödl. Nikotinvergiftg. u. ihre Zunahme seit Einführung nikotinhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel", D.Z. gerichtl. Med. 21, 305 (1933)
- (74) Étienne, G.: "La mortalité infantile dans les familles des ouvrières à la manufacture de tabac de Nancy", Ann. hyg. publ. et de med. leg. Paris, Series 3, 37: 526-536, 1897 (zit. v. Lickint, 1939)
- (75) Evans: Lanc. June 19, p. 843, 1868 (zit. v. Maschka, 1882)
- (76) Faulkner, J. M.: "Nicotine poisoning by absorption through the skin", J.A.M.A. 100, 1664 (1933)
- (77) Fazekas, I.Gy. u. Kósa: "Drei Mordtaten mit Nikotin", (Univ. Szeged/Ungarn) ref. in D. Z. gerichtl. M. 55 (1964), 40
- (78) Feiert, S. D., Jenkins, J.H., Hayes, F.A., u. Crockford, H.A.: "Pharmacology and toxicology of nicotine with special reference to species variation", Science 127, 1054-1055 (1958), ref. in D. Z. gerichtl. M. 48 (1958/59), 498
- (79) Feil, H.: "A case of nicotine poisoning", Cleveland M. J. 15, 174-175 (1916), (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (80) Fischer, H.: "Handwörterbuch d. gerichtl. Med. u. naturwissenschaftl. Kriminalistik", Herausgeg. v. F. v. Neureiter, F. Pietrusky u. E. Schütt, Berlin Springer 1940, 519-522
- (81) Flachs: "Nikotinverg. bei e. Säugling", Deut. med. Wschr. 51, 256 (1925) (zit. v. Lickint, 1939)
- (82) Flamm, L. u. Siegl, J.: "Zu den Ursachen d. Vergiftgn. im Kindesalter", (Wien) Wien. klin. Wschr. 1957, 544-545, erwähnt in D.Z. gerichtl. Med. 47 (1958), 108
- (83) Fonssagrives u. Besnou: "Suicide par la nicotine", Ann. hyg. publ. et de med. leg. Series 2; 15: 404-411, 1861 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (84) Fontanelle, J.: 1836 ex "Memoires of the Duc de Saint-Simon", s. auch Journ. de Chimie Med., 1836, ii, 652 (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (85) Foulger, J. H.: "Manufacturer looks at child poisoning", (Chicago) J.A.M.A. 163, 1344-1348 (1957), s. auch D.Z. gerichtl. M. 47 (1958) 108
- (86) Franke, F.E. u. Thomas, J.E.: "A study of the cause of death in experimental nicotine poisoning in dogs", Pharm. Exp. Ther. 48: 199-208, 1933, s. auch Journ. of Pharmacol. 42: 199 (1933)

- (87) Franke, F.E. u. Thomas, J.E.: "The treatment of acute nicotine poisoning", J.A.M.A. 106 (1936), 507-512
- (88) Frankenburg, W.G. u. Vaitekunas, A.A.: J. AM. Chem. Soc. 79: 149, 1957
- (89) Frankl - Hochwart, L.v.: "Üb. d. Einfluß d. Tabakrauches auf den menschl. Organismus", Deut. Zschr. Nervenhe. 47-48: 128-140, 1913 (zit. v. Lickint, 1939)
- (90) Fretwurst u. Hertz: "Akute Nikotinvergiftg.", Z. klin. Med. 122, 641-647 (1932)
- (91) Friedrich - Breuninger, G.: "Vergiftgn. bei Kindern", Munch. med. Wschr. 102, 578-586 (1960)
- (92) Fröhlich, A.: "Die Toxikologie d. Tabakrauches u. d. Nikotins", Ges. dtsch. Nervenärzte, Frankf. 1911, 207; D. med. Wschr. 37 (1911) 2268-2273, Abstr. in Deut. Zschr. Nervenheilk. 43: 359-360, 1912 (zit. v. Lickint, 1939)
- (93) Fühner, H.: "Die quantitat. Bestimmung d. Nikotins auf biol. Wege", (Königsberg), Biochem. Zschrft. 92 (1918), 353-363
- (94) Fürbringer: "Schädigung durch Tabak", Zschrft. f. ärztl. Fortbildg. 1923: 697 (zit. v. Lickint, 1939)
- (95) Fulpius, G.: "Sur un cas de tabagisme aigu", Rev. méd. de la Suisse Romande 33 (1913), 222-226
- (96) Ganz, A., Kelsey, F.E. u. Geiling, E.M.K.: "Excretion and tissue distribution studies on radioactive nicotine", J. Pharm. Exp. Ther. 103: 209-214, 1951
- (97) Garvin, E.C.: "Ein Fall v. tödl. Tabakvergiftg.", Arch. Kinderheilk. 64 (1915), 315, ref. aus Cleveland med. Journ. 1913, Nr. 12
- (98) Geerlings, B.A.: "Een geval van nicotinevergiftiging door gebruik van rauwe sla", Ned. tschr. geneesk. 83: 3334-3335, 1939 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 466)
- (99) Genkin, S., Piskarew, D., Serebrjanik, B. u. Braun, S.: "Klinik u. Pathogenese d. Nikotinvergiftg.", Dtsch. Arch. klin. Med. 177 (1935), 642
- (100) Geßner, O.: "Die Gift- u. Arzneipflanzen v. Mitteleuropa", Carl Winter, Universitätsverlag Heidelberg 1953, S. 27-35
- (101) Giglioli, G.Y.: "La questione del tabagismo professionale", Riv. crit. clin. med. 3: 157-160, 1902 (zit. v. Lickint, 1939)
- (102) Gill, F.A.: "Nicotine poisoning from a self-administered tobacco suppository", Brit. M. J. 1: 1544, 1901 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 465)
- (103) Gladstone, H.B.: "Poisoning by the products of combustion of tobacco", (London) Brit. med. J. 1926 I., 814

- (104) Gold, H. u. Brown, F.A.: "A contribution to the pharmacology of nicotine", J. Pharm. Exp. Ther. 54: 463-476, 1935 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 246-247)
- (105) Gold, H. u. Modell, W.: "Studies on the respiratory actions of drugs by means of phrenic potentials. I. Nicotine", J. Pharm. Exp. Ther. 57: 310-323, 1936 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 246)
- (106) Gordon: zit. nach Kunkel, Handb. d. Toxikol., 1901, S. 685 (zit. v. Weidanz, 1907)
- (107) Gormsen, H.: "2044 consecutive fatal poisoning cases 1953-1959 (Dänemark)", Med. Sci. Law 1, 160-162 (1961)
- (108) Goulding, R.: "The national poisons information service", Med.-leg. J. (Camb) 32 (1964), 60-72
- (109) Grahl: "Poisoning with a tobacco-clyster", Hufeland's J. prakt. Heilk. 71 (1830), 100-106. Abstr. in Am.J.M.Sc. 9 (1831), 251-252 (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (110) Graziani, G.: "Azione della nicotina sull'organismo animale", Riforma med. 9 (1893), 218-223 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (111) Greenberg, L.A., Lester, D. u. Haggard, H.W.: "The absorption of nicotine in tobacco smoking", J. Pharm. Exp. Ther. 104 (1952), 162-167
- (112) Gregor: zit. nach Husemann, Handb. d. Toxikol. 1862, S. 483 (zit. v. Weidanz, 1907)
- (113) Greiner, I. (Budapest): "Nikotinvergiftg. bei e. Säugling", Jb. Kinderheilk. 146 (1936), 131
- (114) Grosser, G. e Bertaggia, A.: "Die während 30 Jahren in der Kinderklinik Padua beobachteten Vergiftgn.", Minerva med.-leg. (Torino) 80 (1960), 183-191
- (115) Gyllenswärd u. Nordbring (Uppsala): "Tobacco poisoning with Sino-Auricular Block", Acta paediatr. 42 (1953), 356
- (116) Haag, H.B. u. Larson, P.S.: "Recent advances in the pharmacology of nicotine", Virginia M. Month. 71 (1944), 235-241
- (117) Habermann, J. u. Ehrenfeld: "Nikotin u. phys. Wirk. d. Tabaks", Zschr. f. phys. Chemie 1908: 363 (zit. v. Lickint, 1939)
- (118) Hagelstam (Helsingfors): Zbl. inn. Med. (1913) 24
- (119) Hahn, M. u. Langer, H.: "Kaninchendarm", Deutsch. med. Wschr. 40 (1914), 104 (zit. v. Lickint, 1939)
- (120) Hall, M.: "Case of the effects of tobacco", Edinburgh med. and surg. Journal 12 (1816), 11-13, Observations and suggestions in med. London 1846, p. 67 (zit. v. Maschka, 1882)

- (121) Halton, J.: "Milch", J.A.M.A. 86 (1926), 23: 1787 (zit. v. Lickint, 1939)
- (122) Hare, H.A.: "The physiological and pathological effects of the use of tobacco", Fiske Fund Prize Dissertation, No. 34, Philadelphia, P. Blakiston, Son & Co., 1885, 92 pp. (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 471)
- (123) Harnack, G.-A. v. u. Onnasch, Ch.: "Wie kommt es zu Vergiftungsunfällen im Kindesalter? Folgerungen für d. Prophylaxe", (Hamburg-Eppendorf) Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 1577-1580
- (124) Harris, L.J. u. Raymond, W.D.: "Assessment of the level of nutrition. A method for the estimation of nicotinic acid in urine", Biochem. J., Lond. 33 (1939), 2037-2051
- (125) Harttung: "Säugling", Ärztl. Wegweiser 1935, 14 (zit. v. Lickint, 1939, S. 287)
- (126) Hartwich, C.: "Menschl. Genußmittel", Leipzig 1911. Tauchnitz. (zit. v. Lickint, 1939)
- (127) Hawkes, J.: "A case of tobacco-poisoning in a child", Lancet 2 (1901), 1121
- (128) Heasman, M.A.: "Accidental poisoning in children", Arch. Dis. Childh. 36 (1961), 390-393
- (129) Heger: "Blutdruck", Festsch. f. Ludwig 1887: 193 (zit. v. Lickint, 1939)
- (130) Heiduschka, A. u. Muth, F.: "Über Nikotin im Tabak", Pharm. Zhalle 68 (1927), 337-345; 69 (1928); 70 (1929) (zit. v. Lickint)
- (131) Heinz, R.: "Über d. Giftigkeit d. Tabakrauches, insbes. d. Zigarettenrauches", Deutsch. med. Wschr. 49 (1923), 318-319
- (132) Helwig: 1633 (!), zit. v. Unzer, J.A.: Der Arzt. Eine Mediz. Wschr.. VI. (Leipzig 1768, Barth.), 2: 190 "Tödl. Vergiftg." Zit. auch v. Gmelin, J.F.: "Tod nach Tabak", Pereira-Buchheims Heilmittell, V: 328 oder "Geschichte d. Gifte", (Leipzig 1776-77) (s. Lickint, 1939)
- (133) Henderson, V.E. u. Yi, C.L.: "Experiments on the pharmacology of respiration in the rabbit", J. Pharm. Exp. Ther. 79 (1943), 235-239
- (134) Henschler, D. u. Kreutzer, P.: "Arbeit Ub. "Universalantidot". " D. Med. Wschr. 1966: 2241
- (135) Hesse, E.: Tabak etc.", In. Mod. Lehre d. Krankenern. etc. Berlin 1931, Nornenverl. (zit. v. Lickint, 1939)
- (136) Heubel, E.: "Zentr. Wirkg. d. Nikotins", Pflüg. Arch. 9 (1874), 263 (zit. v. Lickint, 1939)
- (137) Hildebrandt: zit. v. Maschka, 1882
- (138) Hoag, Thompson u.a.: "Nicotine in breast milk", J. of Pharm. a. exp. Ther. 32 (1928), 1; Am Journ. of Obstetrics a. Gyn. 26 (1933) 662

- (139) Hofstätter, R.v.: "Üb. Gewöhng. u. Toleranz beim Tabakrauchen",
Munch. med. Wschr. 81 (1934), 439-443
- (140) Howard, Ch.: "Record of some recent New Hampshire poisonings",
Bost. med. a. surg. Journ. Bd. 190, Nr. 23, (1924), 975-980, ref.
in D.Z. gerichtl. Med. 4 (1924), 500
- (141) Hucker, H.B.: "Metabolism of N. in vitro", J. Pharm. Exp. Ther. 122
(1958), 33 A - 34 A
- (142) Husemann: "Handb. d. Toxikolog.", 1862 (zit. v. Maschka, 1882;
Mc Nally, 1920; Weidanz, 1907; Lickint, 1939)
- (143) Jacobziner, H.: "Accidental chemical poisonings in children",
(New York) J.A.M.A. 162 (1956), 454-459, s. auch D. Z. gerichtl.
Med. 46: 429
- (144) Jacobziner, H.: "Causation, prevention and control of accidental
poisoning", J.A.M.A. 171 (1959), 1769-1777
- (145) Jacobziner, H. u. Raybin, H.W.: "Briefs on accidental chemical
poisonings in New York City", (N. Y. St.) J. Med. 58 (1958),
1923-1925
- (146) J.A.M.A. 130 (1946), 825
- (147) Jones, J.O. a. Morris, C.E.: "Poisoning by the products of com-
bustion of tobacco applied to the skin", Brit. med. Journ. 1926
I.: 739-740
- (148) Joos, G. u. Wolf, H.J.: "Akute Nikotinvergiftg. durch Parasiten-
vertilgungsmittel", (Göttingen) Dtsch. med. Wschr. 1933 I.: 773-774
- (149) Journ. de Chimie Med. 1830: 328 (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (150) Journ. de Chimie Med. 1839: 329 (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (151) Körber, G.: "Welche Vorschriften schützen d. Kind vor Vergiftgn.
im Haushalt?" Bundesgesundheitsblatt 5 (1962), 58-62
- (152) Kaindl, F.: "L. Problem d. Nikotinwirkg.", (Wien) Wien. Z. inn. Med.
39 (1958), 334-339, s. auch D. Z. gerichtl. Med. 48 (1958/59), 646
- (153) Karlsson: (Stockholm) Nord. Med. 53 (1955), 894-899
- (154) Kassowitz, H.: "Prakt. Kinderheilk.", Berlin, 1910: 56 (zit. v. Lickint
1939)
- (155) Kippenberger, G.: I. "Gerichtl.-chem. Unters.", Berlin 1897,
II. "Nikotin", Zschr. analyt. Chemie 42 (1903), 232 (zit. v. Lickint,
1939)
- (156) Klauer: Sammlg. v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. Wieland Bd. 11
(1941), 233-236
- (157) Klimmer, O.R.: "Pflanzenschutz- u. Schädlingsbekämpfungsmittel",
Mundt-/verlag, Hattin-en 1964

- (158) Kobert: "Lehrbuch d. Intoxikationen", 1893 (zit. v. Weidanz, 1907)
- (159) Kobert, R.: "Intoxikationen", Stuttgart 1906 (zit. v. Lickint, 1939)
- (160) Kobro, M.S.: "Akute Nikotinvergiftg. beim Menschen", Z. klin. Med. 133 (1938), 734-738, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 30 (1938), 184; s. auch Sammlg. v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. Wieland Bd. 9, S. A 111
- (161) Koenig, P.: "Nikotinverminderg. u. -vermehrg. i. d. Pflanze", Zschr. f. Untersuchg. d. Lebensmittel 62 (1931), 87 (zit. v. Lickint, 1939)
- (162) Koenig, W.: "Kautabak-Analysen", Zschr. f. Untersuchg. d. Lebensmittel 59 (1930), 407 (zit. v. Lickint, 1939)
- (163) Kratz, B.: "Tödl. Nikotinvergiftg. Landwirtschaftl. Berufsunfall!" Sammlg. v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. Wieland Bd. 6 (1935), S. A 39, s. auch MÜnch. med. Wschr. 1 (1935), 19
- (164) Krienke, E.G.: "Akzidentelle Vergiftgn. im Kindesalter", (aus Kinderklinik Berlin-Charlottenburg) Z. ärztl. Fortbildg. (West-Berlin) 54 (1965), 497-507
- (165) Kriz, A.R.: "Selective action of strychnine and nicotine on a single cell", Am Naturalist 83 (1924), 283-287
- (166) Krüger: Miscellanae academicae naturae curiosorum 1865, zit. n. Riedel S. 8 (zit. v. Weidanz, 1907)
- (167) Kubryk, D. u. Mc Kenzie, A.C.: "Accidental home poisonings", (Ottawa) Canad. J. publ. Hlth. 49 (1958), 420-424, s. auch D. Z. gerichtl. Med. 48 (1958/59), 624
- (168) Kunkel: ref. in Zbl. f. Kinderh. 21: 538 (zit. v. Lickint, 1939)
- (169) Kuschinsky, G. u. Lüllmann, H.: "Kurzes Lehrb. d. Pharmakol.", Georg Thieme 1966, S. 9, 32, 223, 299
- (170) Labat: (1930) "La nicotine. Une grande date dans l'histoire de la toxicologie", (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 467)
- (171) Lami, L.: "Ein Fall v. akuter tödl. Vergiftg. d. Verschlucken v. Nicotin", Giorn. clin. med. 13 (1933), 365-369, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 19: 230
- (172) Lancet, The, 2 (1885), 1114 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 468)
- (173) Lancet, The, 2 (1897), 1263 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 468)
- (174) Lancet, The, 1 (1903), 1414 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 468)
- (175) Lancet, The, 1 (1906), 792 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 468)

- (176) Lancet, The, 2 (1908), 1332 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 468)
- (177) Landerer, X.: "Üb. d. Gebrauch d. Tabaksaftes im Orient", Schweiz Zschr. Pharm. 4 (1868), 72 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 471)
- (178) Lange, C.J.: "Tabak-Umschläge etc." Oper. Med. Part. 1.: 436 (zit. v. Lickint, 1939)
- (179) Langley, J.H. a. Dickinson, W.L.: "On the local paralysis of peripheral ganglia and on the connexion of different classes of nerve fibers with them", Proc. R. Soc., Lond. 46 (1889), 423-431 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (180) Langley, J.H. a. Dickinson, W.L.: J. Physiol. 11 (1890), 265 (zit. v. Axtrup, 1945)
- (181) Lapique, L. u. M.: "Chronaxie, Gewebhydrophilie", Compt. rend. Soc. Biol. Paris 115 (1934), 827 (zit. v. Lickint, 1939)
- (182) Larson, P.S. u. Haag, H.B.: "Studies on the fate of nicotine in the body. II. On the fate of nicotine in the dog", Fed. Proc., Balt. 1 (1942), 49; J. Pharm. Exp. Ther. 76 (1942), 240-244
- (183) Larson, P.S., Haag, H.B. u. Finnegan, J.K.: "Studies on the fate of nicotine in the body. IV. Observations on the chemical structure of an end product of nicotine metabolism", J. Pharm. Exp. Ther. 86 (1946), 239-241
- (184) Larson, P.S., Haag, H.B. a. Silvette, P.: "Tobacco, Experimental and Clinical Studies", The Williams & Wilkins Company Baltimore 1961
- (185) Laskowski, K.: "Components of tobacco smoke and their absorption in the respiratory system of the smoker", Roczniki Państwowego Zakładu Hig. 2 (1961), 139-140 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (186) Lautenbach, F.: "On a new function of the liver", Phila. Med. Times 7 (1876-77), 287-294 (zit. v. Lickint, 1939)
- (187) Lowes, F.A.E.: "Acute nicotine poisoning", Med. J. of Austria 1 (1928), Nr. 3, S. 87, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 12: 13
- (188) Leeuwen, St. van u. Wijngaarden, L. van: "Blutdruck", Proc. konink. acad. v. Wetensch. te Amsterd. 20: 5 (zit. v. Lickint, 1939)
- (189) Lehmann, K.D.: "Chem. u. toxikolog. studien Üb. Tabak, Tabakrauch u. d. Tabakrauchen", Arch. Hyg., Münch. 68 (1909), 319-429 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (190) Leipziger Apotheker-Zeitung. 1873, S. 43 (zit. v. Lickint, 1939)
- (191) Lemaire, J.: Ann. de méd. et chir. infant. 1889, ref. in Arch. Kinderheilk. 52: 440, s. auch Bull. soc. pédiat. Paris 11 (1906), 14-16

- (192) Lendle, L.: "Die Vergiftg. im Kindesalter u. ihre Behandlg.", Jb. ärztl. Fortbildg. 8 (1960), 193-201
- (193) Lepp, F.L.: "Nikotinvergiftg. e. Säuglings durch Muttermilch", Dtsch. med. Wschr. 1938: 1023
- (194) Leschtschinskaja, O.: "Zur gewerblichen Toxikologie d. Nikotins", Vračebnoe delo Jg. 9, Nr. 3 (1926), 247-248, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 9 (1927), 99
- (195) Lesser: zit. v. Esser u. Kuhn, 1933
- (196) Lewin: "Lehrb. d. Toxikologie", 1897, S. 351 (zit. v. Weidanz, 1907)
- (197) Lewin, L.: "Gifte in d. Weltgeschichte", Berlin 1920, Springer (zit. v. Lickint, 1939)
- (198) Lickint, F.: "Tabak u. Organismus", Handb. d. ges. Tabakheilk., Hippokrates-Verlag Marquardt & Cie. Stuttgart, 1939
- (199) Linneweh, W. u. Reinwein, H.: "Üb. d. regelmäßige Vorkommen v. Pyridinderivaten im normalen Harn", Hoppe Seyler Zschr. 209 (1932), 110-111
- (200) Lion: "Vergiftg. durch Tabak", Allg. med. Centr.-Ztg. 18 (1849), 223 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 465)
- (201) Lockhart, L.P.: "Nicotine poisoning", Brit. M. J. 1 (1933), 246
- (202) Lockhart, L.P.: "A dangerous remedy", Lancet, Lond. 1 (1936), 506
- (203) Loewe, S.: "Lipoide", Biochem. Ztschr. 42 (192), 190 u. 205 (zit. v. Lickint, 1939, S. 355)
- (204) Macht, D.I. u. Craig, L.C.: "Comparative toxicity of nicotine alkaloid and nicotine salts", Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 29 (1932), 1250-1253
- (205) Maehly, A.C. u. Bonnichsen, R.: "46 tödl. Vergiftungsfälle mit Nicotin in Schweden 1956-1963", D. Z. gerichtl. Med. (1964), 367
- (206) Haresch, M., Lembeck, F. u. Lipp, W.: "Vergiftgn. im Kindesalter", Wien, klin. Wschr. 72 (1960), 411-416
- (207) Martin: l'Union méd. 29, 1863 (zit. v. Maschka, 1882)
- (208) Maschka, J.: "Vergiftg. d. Tabakklystier", Med. Gaz. 44: 829
- (209) Maschko, J.: "Handb. d. gerichtl. Medizin II.", Verlag d. Laupp'schen Buchhandlg., Tübingen 1882, 450-469
- (210) Mattei, V.: "Avvelenamento da nicotina per assorbimento transcutaneo", Minerva med., Tor. 30 (2): 207-209 (1939) (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 465)
- (211) Mayou: (1928) zit. v. Esser u. Kuhn, 1933
- (212) Mc Intire, M.S. u. Buglewicz, J.A.: "A survey of accidental poisoning cases in children", (Omaha) Nebraska State Med. J. 42 (1957), 235-242

- (213) Mc Kennis, H., Jr., Turnbull, L. d. Bowman, E.R.: "γ-(3-Pyridyl)-γ-methylaminobutyric acid as a urinary metabolite of nicotine", J. Am. Chem. Soc. 79 (1957), 6342-6343; "Metabolism of nicotine to (+)-γ-(3-pyridyl)-γ-methylaminobutyric acid", J. Am. Chem. Soc. 80 (1958), 6597-6600
- (214) Mc Kennis, H., Jr., Schwartz, S.L., Bowman, E.R.: "Alternate routes in the metabolic degradation of the pyrrolidine ring of nicotine", J. Biol. Chem. 239 (1964), 3990
- (215) Mc Nelly, W.D.: "A Report of five Cases of Poisoning by Nicotine", Journ. of labor. & clin. Med. 5 (Jan. 1920), 213-217
- (216) Mc Nelly, W.D.: (Chicago) "Nicotine Poisoning with recovery", J.A.M.A. 77 (July 1921), 377
- (217) Mc Nelly, W.D.: "A report of seven cases of nicotine poisoning", Journ. of laborat. & clin. med. 8, Nr. 2, (1922) 83-85, ref. in D.Z. gerichtl. Med. 2 (1923), 709
- (218) Med.-Chir. Zbl. 17 (1882), 429: "Accidental Poisoning", (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (219) Med. Gaz. 44, p. 823 (zit. v. Maschka, 1882)
- (220) Melier, F.: "Health of workmen in tobacco factories", Bull. Acad. Med. 10 (1841-1845), 569; Abstr. in Am. J. Med. Sci. 10 (1845), 247-249; s. auch Ann. hyg. publ. 30 (1846), 343; "De la santé des ouvriers employés dans les manufactures de tabac", Ann. hyg. publ. 33 (1845), 241-300 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (221) Mellius, R.B., Christian, J.R. u. Bundesen, H.N.: "The natural history of poisoning in childhood", (Chicago) Pediatrics 17 (1956), 314-326, angegeb. in D. Z. gerichtl. Med. 46: 639
- (222) Melnick, D., Robinson, W.D. u. Field, H., Jr.: "Influence of the excretion of other pyridine compounds upon the interpretation of the urinary nicotinic acid values", J. Biol. Chem. 136 (1940), 131-144; "Urinary excretion of nicotinic acid and its derivatives by normal individuals", J. Biol. Chem. 136 (1940), 145-156
- (223) Nelsens, A.: "Note sur la recherche de la nicotine dans des cadavres enfouis depuis longtemps et après la putréfaction des matières animales", Bull. Acad. méd. Belgique (2) 1 (9) (1857-58), 680-695 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (224) Merriam: London Med. Gaz., 1839-40, i, 561 (zit. v. Mc Nelly, 1920)
- (225) Meyer, H. u. Gottlieb: "Exp. Pharmakologie", Berlin-wien 1928, (zit. v. Lickint, 1939)
- (226) Meyer zum Gottesberge, A.: "Zentrale Nystagmusphänomene", Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 152 (1943), 191
- (227) Migalebelli, M.: "Einfluß d. Arbeit in d. Tabakindustrie auf d. Geschlechtsphäre d. Arbeiterin", Machr. f. Geb. u. Gyn. 88 (1901), 237-247

- (263) Petit, G.: "Tabakvergiftung", Le Courrier médic. 1932 (zit. v. Lickint, 1939)
- (264) Pfyl, B. u. Schmitt: "Bestimmg. v. Nikotin", Zschr. f. Untersuchg. d. Lebensmittel 1927: 54 (zit. v. Lickint, 1939)
- (265) Pharm. Journ., 1877: 377 (zit. v. Mc Nally, 1920)
- (266) Pharm. Ztg. (1937), 747: "Tod durch Nikotin"
- (267) Pictet, A. u. Rotschy: "Synthese d. Nikotins", Berichte d. dtsh. chem. Ges. 37 (1904), 1225-1235 (zit. v. Lickint, 1939)
- (268) Pidduck: "Blutegel", zit. Kellog, J.H.: "Tobaccoism", Mod. med. publ. Co., Battle Creek, Mich. 1925: 28 (zit. v. Lickint, 1939)
- (269) Pierce, I.H.: "The absorption of nicotine in cigarette smoking", J. Pharm. Exp. Ther. 60 (1937), 114-115; J. Laborat. Clin. Med. 26 (1941), 1322-1325
- (270) Pohlisch, K.: "Tabak, Betrachtungen Ub. Genuß- u. Rauschpharmaka", (1954) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 37 u. 80-93
- (271) Polko: zit. v. Maschka, 1882
- (272) PolVo über "Handel mit Giften" v. 30.12.1960 (Amtsbl. (1961) Nr. 2 S. 13) des Saarlandes. Bundesgesundheitsbl. 4, S. 137-43
- (273) Posselt u. Reimann: Geigers Magazin 24 (1831), 193 (zit. v. Lickint, 1939)
- (274) Praag, J.L. van: "IV. Nicotin. Toxikologisch-pharmakodynamische Studien", Virch. Arch. 8 (1855), 56-102, Abstr. in Am. J. M. Sc. 30 (1855), 488-489; ibid. 31 (1856), 467-468 (zit. v. Maschka, 1882)
- (275) Preiß, W.: "Kenntnis d. Rauchens", Zschr. f. Untersuchg. d. Lebensmittel 72 (1936), 196
- (276) Price, J.P.: "Acute nicotine poisoning with fatal outcome in a child", Amer. J. of Dis. Child. 57 (1939), 102-104
- (277) Pschyrembel, W.: "Klin. Wörterbuch", Walter de Gruyter & Co., 1964, Berlin
- (278) Pyriki, C.: "Üb. d. Aufnahme d. N. b. Zigarettenrauchen", Zschr. Untersuch. Lebensmit. 64 (1932), 163-171
- (279) Pyriki, C.: "Üb. d. Nikotinaufnahme d. menschl. Org. beim Zigarettenrauchen unt. bes. Berücksichtigung harzreicher u. harz- armer Tabake", Hoppe Seyler Zschr. 277 (1943), 233-247
- (280) Regenbogen, E.: "Akute Nikotinvergiftg. durch "Vasomol" beim Vertilgen v. Pflanzenschädlingen", Sammlg. v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. Wieland 3 (1932), S.A 123; "Akute Nikotinvergiftg. durch "Da-Scha", ein Insektenvertilgungsmittel", S. A 219
- (281) Reil's Journ. f. Pharmakodyn. II. 2. p. 219; Apoth. Ztg. XIII. p. 172 (1878) (zit. v. Maschka, 1882)

- (282) Rein - Schneider: "Einführung in d. Physiologie d. Menschen", 15. Auflage (1964), Springer Verlag, S. 470-471 u. 535
- (283) Rengei, B. u. Veress, L.: "Die Aktivitätsänderg. d. SGOT bei Menschen mit Nikotinvergiftg.", (Univ. Szeged/Ungarn) D. Z. gerichtl. Med. 54 (1963), 171
- (284) Reynolds, H.S.: "A case of acute nicotine poisoning of peculiar origin", J.A.M.A. 62 (1914), 1723
- (285) Riedel: 1878, zit. v. Esser u. Kuhn, 1933
- (286) Römpf, H.: "Chemie Lexikon", Franckh'sche Verlagshandlg. Stuttgart 1966: 4379, 4382, 4676, 3768 u. 5913
- (287) Rominger, E.: "Die wichtigsten Vergiftgn. im Kindesalter", in Pfandlender u. Schloßmann "Handb. d. Kinderheilk." III. (1924)
- (288) Rydin, H.: "Blutdruck", Compt. rend. Soc. Biol. Paris 96 (1927) 810 (zit. v. Lickint, 1939, S. 771)
- (289) Sauerbrei, H.-U.: "Vergiftgn. im Kindesalter", Münch. med. Wschr. 100 (1958), 1963
- (290) Schacht: "Tabakrauchen in Wohn- u. Schlafzimmern", Zschr. "Die Mutter", 15: 4 (zit. v. Lickint, 1939, S. 263)
- (291) Schievelbein, H.: "Nikotin, Pharmakologie u. Toxikologie des Tabakrauches", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, S. 15, 23, 28, 31, 43, 53
- (292) Schmidt, M.: "Nicotin als Selbstmordmittel", (Univ. Kopenhagen) D. Z. gerichtl. Med. 14 (1930), 558, s. auch Sammlg. v. Vergiftg.-fällen v. Fühner u. Wieland 2 (1931), S. A 15
- (293) Schmidt, M.: 1932, zit. v. Esser u. Kuhn, 1933
- (294) Schneider, H. u. D.: "Untersuchgn. Ub. d. Regulierung d. Gehirndurchblutg. II. Mitteilg.: Einwirkg. versch. Pharmaka auf d. Gehirndurchblutg.", Arch. exp. Path., Berl. 175 (1934), 640-664
- (295) Scott, W.: "A case of poisoning, caused by chewing tobacco", Med. Mirror 1 (1864), 781-783 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 470 u. 475)
- (296) Sobernheim: zit. v. Esser u. Kuhn, 1933
- (297) Sokolov: ref. in Zbl. f. Kinderh. 21: 538
- (298) Sonnenschein: zit. v. Weidanz, 1907
- (299) Sontag, L.W. u. Wallace, R.F.: "The effect of cigaret smoking during pregnancy upon the fetal heart rate", Amer. Journ. of Obstetr. a. Gyn. 29 (1935), 77-83
- (300) Staemmler, H.: "Nikotin u. Nebenwirkungen", Deut. med. Wschr. 58 (1932), 1960-1961

- (301) Stas, J.S.: "Recherches médico-légales sur la nicotine, suivies de quelques considérations sur la manière générale de déceler les alcalis organiques dans le cas d'empoisonnement", Bull. Acad. méd. Belgique 11 (1851), 202-314 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (302) Steidle, H.: "Hopfen", Naunyn-Schmiedebergs Archiv 161 (1931), 154
- (303) Strauss, L.H.: Ergebn. Inn. Med. 52 (1937), 375
- (304) Strobel: zit. v. Lickint, 1939
- (305) Strubell, A. u. Harkort: "Reizmittel d. Kulturmenschen", Hannover 1930, Norddtsh. Druck- u. Verlagsh. (zit. v. Lickint, 1939, S. 287)
- (306) Swedish Institute and the Joint Committee for the Prevention of Childhood Accidents: "Prevention of childhood accidents in Sweden", (1968)
- (307) Taylor, A.S.: "On the poisoning by nicotina, with remarks", Guy's Hosp. Rep., Lond. 4 (1858), 345-359, s. auch Pharm. J. § Tr. 18 (1858), 620-626, abstr. in Rep. Chim. Appl. 1 (1858), 376-377 (zit. v. Lickint, 1939)
- (308) Thélin, H. et Warlin, S.: "Un cas d'intoxikation mortelle par la nicotine", Ann. Méd. lég. 18 (1938), 333-334
- (309) Thiess, D. u. Nagel, K.-H.: "Akute tödl. Vergiftg. mit Nikotin 95/98 %", Sammlg. v. Vergiftungsfällen v. Fühner u. Wieland 22 (1966/67), 68
- (310) Thomas: "Poisoning of a child by nicotine", Brit. Med. J. 2 (1877), 389 u. 419 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961)
- (311) Thomas, J.E. u. Franke, F.E.: "Peripheral paralysis as a cause of respiratory failure in acute nicotine poisoning", J. Pharm. Exp. Ther. 23 (1924), 150-151; "The site of the toxic action of nicotine on the respiratory mechanism", J. Pharm. Exp. Ther. 34 (1928), 111-135 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 245)
- (312) Thompson, W. B.: "Nicotine in breast milk", Amer. J. of Obstetr. & Gyn. 26 (1933), 662-667
- (313) Thoms, H.: "Zerstörung d. H. durch Rauchen", Berichte Dtsch. Pharm. Ges. 1900: 10 (zit. v. Lickint, 1939)
- (314) Thorwald, J. "Das Jahrhundert d. Detektive", Droemersch Verlagsanstalt A.G. Zurich, 1965, S. 12, 342-353
- (315) Toscano, R.: "Use of Ascaris lumbricoides as a pharmacological reagent: action of nicotine", Compt. rend. Soc. Biol., Paris 94 (1926), 918
- (316) Travagot, H.: Gaz. med. de Paris, Nov. 28, 1840, s. auch Edinburgh Med. and Surg. Journ., 1841, 1v, 558 (zit. v. Mc Nally, 1920)

- (317) Trumen, A.W.: "Nikotinvergiftg. beim Kind", The Shield, Los Angeles 1935 (zit. v. Lickint, 1939, S. 287)
- (318) Tunger, H.: Kinderärztl. Praxis 22 (1954), 346
- (319) Valentin, M.B.: Zschr. f. Biol. 13 (1877), 358 (zit. v. Lickint, 1939)
- (320) Valzah, W.W. van: "Tabakvergiftg.", Philadelph. med. Times, 1877: 271 (zit. v. Lickint, 1939)
- (321) Vauquelin: "Nikotinisolierng.", Ann. clin. et phys. 71 (1809), 139 (zit. v. Lickint, 1939)
- (322) Vignolo, L. et al.: "The nicotine test in the pediatric age. Preliminary study", Minerva Pediat. 15 (Jul. 1963), 778-781
- (323) Vladysckko, S.: "Path.-anat. Veränd. im zentr. u. periph. NS bei Tabakrauchvergiftg.", Zentralbl. f. Neurol. 28 (1909), 910-913 (zit. v. Lickint, 1939)
- (324) Völk. Beobachter v. 2.12.1937 (zit. v. Lickint, 1939)
- (325) Wachenfeld: "De nicotini effectu in organismum animale", Marburg, 1848 (zit. v. Maschka, 1882)
- (326) Wallis, H.: "Akzidentelle Vergiftgn. im Kindesalter", (Hamburg) Dtsch. med. Wschr. 1957: 1836-1838, erwähnt in D. Z. gerichtl. Med. 47 (1958), 108
- (327) Weeks, W.A.: "Poisoning by tobacco", Bost. M. & S. J. 47 (1852/53) 461-462 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 475)
- (328) Wechselberg, K. u. Bunge, K.-R.: "Vergiftgn. im Kindesalter", (Köln) Mschr. Kinderheilk. 108 (1960), 272-277
- (329) Wehrlin, H.: "Akute Nikotinvergiftg. bei d. Schädlingbekämpfung. mit d. Sprayverfahren", Schweiz. med. Wschr. 68 (1938), 1191-1192.
- (330) Weidanz, O. (Berlin): "Üb. d. Vergiftg. mit Nikotin v. gerichtl.-ärztl. Standpunkte", Vjschr. gerichtl. Med. 33 (1907), 52-69
- (331) Weill, Dufourt et Delore, P.: "Deux cas d'intoxication aiguë par la nicotine", Lyon méd. 133 (1924), Nr. 13, 415-416, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 4 (1924), 395
- (332) Wenusch, A.: "Nikotinmenge im Tabakrauch u. Nikotinaufnahme durch d. menschl. Org. beim normalen (intermittierenden) Rauchen", Fachliche Mitt. Österr. Tabakregie 3 (1927/28), 8-11
- (333) Wenusch, A.: "Üb. d. absoluten Mengen des beim Rauchen aufgenommen. Nikotins", Chem. Ztg. 66 (1942), 254-255, s. auch Forsch. u. Fortschr. 18 (1942), 77-78
- (334) Werle, E.: "Üb. d. Entgiftg. v. Nik. durch tier. Gewebe", Biochem. Zschr. 298 (1938), 268-272
- (335) Werle, E. u. Decher, H.W.: "Üb. e. Mikromethode zur Bestimmg. v. Nik. u. ihre Anwendg. zur Untersuchg. d. fermentativen Nik.-Entgiftg. durch tier. Gewebe", Biochem. Zschr. 313 (1942), 182-191

- (336) Werle, E., Koebke, K. u. Meyer, A.: "Üb. d. Abbau d. Nik. durch tier. Gewebe", Biochem. Zschr. 320 (1950), 189-198
- (337) Werle, E. u. Müller, R.: "Üb. d. Abbau v. Nikotin d. tier. Gewebe, II.", Biochem. Zschr. 308 (1941), 355-358
- (338) Werle, E., Schievelbein, H. u. Spieth, D.: "Zur Pharmakologie d. Nik. durch tier. Org.", Arneimitt.-Forsch. 6 (1956), 322-330
- (339) Werle, E. u. Uschold, E.: "Üb. fermentative Nik.-Entgiftg. d. tier. Gewebe", Biochem. Zschr. 318 (1948), 531-537
- (340) Wiesener: "Vergiftg. im Kindesalter", Bundesgesundheitsbl. 8 (1965), 228-232
- (341) Willis, H.W.: "Acute nicotine poisoning", J. Pediatr. 10 (1937), 65-68, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 28 (1937), 314
- (342) Wilson, D.B.J.: "Nicotine poisoning by absorption through the skin", Brit. M. J. II. (1930), 601
- (343) Winterberg, H.: "Üb. d. Wirkg. des Nik. auf d. Atmg, nebst einem Anhang Üb. Wirkg. auf Kreislauf", Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Berlin 43 (1900-01), 400-434 (zit. v. Larson, Haag u. Silvette, 1961, S. 246)
- (344) Winterstein, A. u. Aronson: "Beitr. z. Kenntnis d. Tabakgenusses. II. Mitteilg. Üb. d. Verbleib d. Nik. beim Tabakrauchen", Zschr. f. Hyg. 108 (1928), 530-553
- (345) Wyckerheld Bisdom, C.J.: "Alkohol- u. Nikotinvergiftg. bei Säuglingen", Mschr. Kindergeneesk. 6 (1937), 332-41, ref. in D. Z. gerichtl. Med. 29 (1938), 310
- (346) Yoshizumi, Y.: "Üb. d. Toluidinblaufärbg. bei Lähmg. d. Ganglienzellen im sympath. NS." Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi 22 (1929), 99-101, Abstr. in Zbl. ges. Neurol. Psych. 58 (1931), 170 (zit. v. Lickint, 1939)
- (347) Zillig, H.: "Tödl. Nik.-Vergiftg. d. Schädlingsbekämpfungsmittel", Münch. med. Wschr. 1935: 879
- (348) Burn, J.H., Leach, E.H., Rand, M.J. a. J.W. Thompson: "Peripheral effects of nicotine and acetylcholine resembling those of sympathetic stimulation." J. Physiol., Lond., 1959. 148, 332-352
- (349) Day, M. a. J. R. Vane: "An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum." Br. J. Pharmac. Chemother., 1963, 20, 150-170
- (350) Goodman, L. S. a. Gilman, A.: "The Pharmacological Basis of Therapeutics." The Macmillan Company, New York, 1965, Chap. 27, 578-583; R. L. Volle a. G.B. Koelle: "Ganglia stimulating and blocking agents."
- (351) Lundberg, A. a. S. Thesleff: "Dual Action of Nicotine on

the Sympathetic Ganglion of the Cat." Acta physiol. scand., 1953, 28, 218-223

- (352) Paton, W. D. M. a. W.L.M. Perry : "The relationship between depolarization a. block in the cats superior cervical ganglion." J. Physiol., Lond, 1953, 119, 43-57
- (353) Silvette, H., E.C.Hoff, P.S. Larson a. H.B. Haag : "The action of nicotine on central nervous system functions." Pharmac. Rev., 1962, 14, 137-173
- (354) Volle, R.L.: "Muscarinic a. nicotinic stimulating actions at autonomic ganglia." Pergamon Press (1966), International Encyclopedia of Pharmacology a. Therapeutics, 1-48

Herrn Professor Dr. med. Heinrich Wiesener

und

Herrn Professor Dr. med. Günther A. Neuhaus,

danke ich für die Überlassung toxikologischen
Materials aus dem Archiv ihrer Kliniken.

LEBENS LAUF

Am 5. August 1944 wurde ich, Maria-Elisabeth Janetzke, geb. Schönstädt, als Tochter des Postinspektors Alfred Schönstädt und seiner Ehefrau Maria Schönstädt, geb. Kamocki, in Warschau geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Grundschule der Armen Schulschwestern in Berlin-Neukölln und setzte die 4. Klasse in Halle/Westfalen fort.

Von 1954 bis 1963 war ich Schülerin des Neusprachlichen Mädchengymnasiums der Ursulinen in Bielefeld. Am 13. März 1963 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Am 25. April 1963 begann ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn und bestand am 21. März 1966 die Ärztliche Vorprüfung mit der Note "gut". Nach einem klinischen Semester in Marburg setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort und bestand am 31. Juli 1969 die ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut".

Von September 1969 bis März 1970 war ich als Medizinalassistentin am Inneren Krankenhaus Berlin-Steglitz, von Mai bis September 1970 auf der chirurgischen Abteilung des St. Gertrauden Krankenhauses tätig. Im November und Dezember 1970 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Frauenklinik in Münster/Westf.

Am 4. Januar 1971 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seitdem bin ich Assistentin an der Chirurgischen Universitätsklinik in Münster, seit dem 15. Februar auf der Anästhesieabteilung.

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die Geschichte der deutschen Literatur im 19. Jahrhundert. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Die deutsche Literatur im 19. Jahrhundert, II. Die deutsche Literatur im 19. Jahrhundert, III. Die deutsche Literatur im 19. Jahrhundert.

Der erste Teil ist eine allgemeine Einführung in die Geschichte der deutschen Literatur im 19. Jahrhundert. Er behandelt die wichtigsten literarischen Strömungen und die wichtigsten Autoren der Zeit.

Der zweite Teil ist eine eingehende Untersuchung der deutschen Literatur im 19. Jahrhundert. Er behandelt die wichtigsten literarischen Strömungen und die wichtigsten Autoren der Zeit.

Der dritte Teil ist eine eingehende Untersuchung der deutschen Literatur im 19. Jahrhundert. Er behandelt die wichtigsten literarischen Strömungen und die wichtigsten Autoren der Zeit.

